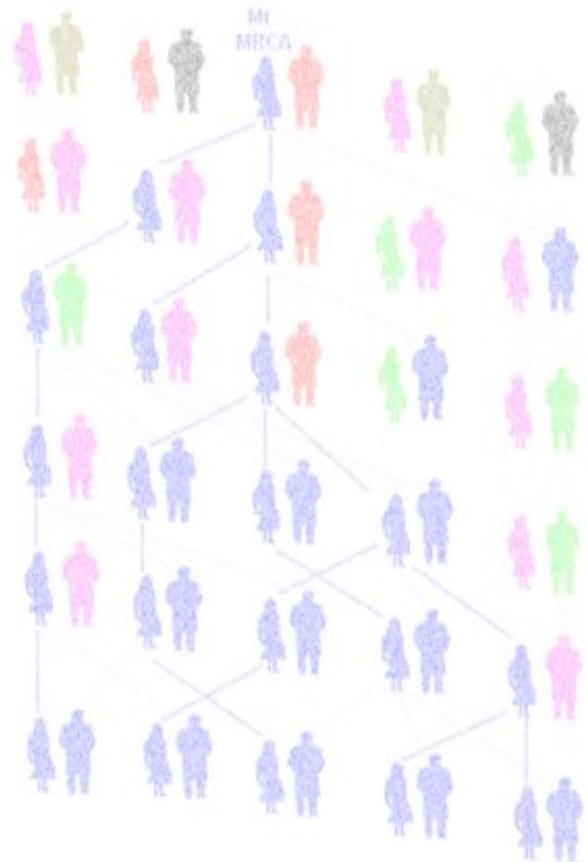


**POLIMORFISMO GENÉTICO DEL
RECEPTOR DE LA IL23 (IL23R)
RELACIONADO CON LA
ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN BARRANQUILLA
COLOMBIA.**



AGRADECIMIENTOS

“Del hombre son las disposiciones del corazón, más de Jehová Dios es la respuesta”.

Proverbio 16:1

Muy Agradecida con mi Señor Jesucristo:

Por permitirme alcanzar este propósito, un escalón más en mi caminar.

Por la vida de mi esposo Marco, por ofrecerme su amor, apoyó incondicional, y por todas las horas de diversión que fueron sacrificadas.

Por mis padres Aquiles e Ileana quienes siempre han creído en mí.

Y por todos los participantes de este trabajo de investigación qué son el motivo de esta nueva etapa y espero un día hacer un aporte importante para ellos.

Señor los bendiga hoy y siempre.

Luz Elena

RECONOCIMIENTOS

Lucas 20:25 “Pues dad al César lo que es del César, y a Dios lo que es de Dios”.

Un reconocimiento y mis más sinceros agradecimientos a los profesionales comprometidos con la docencia, investigación y la ciencia, quienes con sus experiencia y aportes contribuyeron a este trabajo de investigación.

Agradezco de manera especial al Dr. Oscar Vidal por su extraordinaria asesoría y dirección para cumplir con los objetivos propuestos, e impulso para finalizar con éxito este trabajo de investigación.

Gracias a la Dra. Ingrid Baquero por su asesoría, especialmente durante el diseño del proyecto de investigación.

Gracias a la profesora Luz Marina Alonso por la asesoría en estadísticas y su disposición para aclarar mis dudas.

Al Dr. Luis Carlos Morales por compartir su experiencia en la técnica de biología molecular.

A mis colegas los doctores J Fabregas, G De Vuono y A cure por su apoyo invaluable.

POLIMORFISMO GENÉTICO DEL RECEPTOR DE LA IL23 (IL23R) RELACIONADO A ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN BARRANQUILLA COLOMBIA.

**POLIMORFISMO GENÉTICO DEL RECEPTOR DE LA IL23 (IL23R)
RELACIONADO CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN
BARRANQUILLA COLOMBIA.**

LUZ ELENA VARGAS BOLIVAR MD

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE MAGISTER EN
CIENCIAS BASICAS Y BIOMEDICAS**

DIRECTORES

**INGRID BAQUERO PHD
INMUNÓLOGA PHD
MÉDICO**

**OSCAR VIDAL PHD
CIENCIAS BIOMÉDICAS PhD
MICROBIOLOGÍA M.Sc.**

**UNIVERSIDAD DEL NORTE
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
BARRANQUILLA
2019**

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	10
2. ABSTRACT.....	11
3. INTRODUCCIÓN	12
4. OBJETIVOS	13
4.1. Objetivo general	13
4.2. Objetivos específicos.....	13
5. MARCO TEÓRICO.....	14
5.1. Enfermedad inflamatoria intestinal: Generalidades y diagnóstico.....	14
5.1.1. Imágenes endoscópicas y video capsula en EII.	15
5.1.2. Clasificaciones	16
5.2. Epidemiología.	17
5.2.1. Generalidades: Prevalencia e incidencia.	17
5.2.2. Edad y Sexo en EII.....	20
5.2.3. Apendicetomía y EII.	20
5.2.4. Cigarrillo y EII.	21
5.2.5. Lactancia materna y EII.	21
5.2.6. Dieta y EII.	21
5.2.7. Migrantes.....	21
5.2.8. Otros factores de riesgo.....	22
5.3. Susceptibilidad genética y EII.....	22
5.4. Teoría multi-causal de la enfermedad inflamatoria intestinal.	23
5.5. Participación inmunológica en la enfermedad inflamatoria intestinal IL23 e IL23R25	
5.6. Barrera epitelial y respuesta inmune.....	27
5.7. Polimorfismo genético de IL23R. Snps IL23R 10889677	30
4.9 Escalada terapéutica de la EII.....	34
6. METODOLOGIA.	36
6.1. Diseño.....	36
6.2. Población de Estudio.....	36
6.2.1. Población Diana	36

6.2.2.	Población de accesible.....	36
6.2.3.	Población elegible	36
6.3.	Criterios de inclusión.	36
6.4.	Criterios de exclusión.....	36
6.5.	Muestra.....	37
6.6.	Variables.....	37
6.6.1.	Variables socio-demográficas y epidemiológicas.	37
6.6.2.	Variables clínicas.	37
6.6.3.	Variables genéticas.....	37
6.7.	Recolección de la información.....	38
6.7.1.	Toma de muestra de sangre periférica.....	38
6.7.2.	Almacenamiento.....	38
6.8.	Extracción de ADN.	39
6.8.1.	Materiales y equipos.....	39
6.8.2.	Protocolo.	39
6.8.3.	PCR-REAL TIME.....	40
6.9.	Análisis estadístico	43
6.	RESULTADOS.....	44
6.1.	Caracterización demográfica y fenotípica de los participantes según la presencia de la EII (CUC y EC).....	44
6.2.	Caracterización fenotípica por extensión de los participantes con colitis ulcerativa crónica.	46
6.3.	Caracterización fenotípica por escalada terapéutica de los participantes con CUC....	47
6.4.	Caracterización fenotípica de los participantes con Enfermedad de Crohn.	48
6.5.	Distribución por edad de inicio de la enfermedad de presentación de los participantes con EII: CUC y EC.....	48
6.6.	Presencia de antecedente familiar en participantes con EII.	50
6.7.	Análisis estadístico del polimorfismo genético del receptor de la IL23R rs 10889677 en los participantes según presencia de la EII.....	50
7.	DISCUSIÓN.	56

7.1 Características sociodemográfica y clínica de los participantes con EII.....	56
7.2 Escalada terapéutica en EII (CUC y EC)	57
7.3 Edad de inicio de la EII: CUC y EC.....	58
7.4 Antecedente familiar en EII.....	58
7.5 Análisis de genotipificación del SNPs IL23R rs 10889677 en los participantes del estudio.	59
8. CONCLUSIONES	63
9. RECOMENDACIONES.....	64
10. GLOSARIO	65
11. BIBLIOGRAFIA	67
12. ANEXOS.....	76
11.1. Tablas	76
11.2. Otros anexos	82
11.2.1. Flujograma de la investigación	82
11.2.2. Instrumento de recolección de datos.....	83
11.2.3. Consentimiento informado.....	84
11.2.4. Acta de evaluación.....	88
11.2.5. Carta de aval.....	93

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones de CUC.	14
Tabla 2. Clasificación de Mayo de extensión y gravedad de la CUC.....	16
Tabla 3. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn (EC).	17
Tabla 4. Estudios de Enfermedad inflamatoria intestinal realizados en Colombia y en Latinoamérica.....	19
Tabla 5. Caracterización general de los Participantes según presencia de EII	44
Tabla 6. Caracterización demográfica y clínica de los participantes con EII: CUC y EC.....	45
Tabla 7. Odd ratio de la escalada terapéutica según fenotipo de los participantes con CUC	48
Tabla 8. Distribución de edad de inicio de CUC por extensión de CUC y de la EC.....	49
Tabla 9. Caracterización general de los Participantes según presencia de la enfermedad inflamatoria intestinal para análisis genético.	51

Tabla 10 .Distribución de genotipos y número de alelos.....	51
Tabla 11. Test de equilibrio de frecuencias alélicas: C y A.....	51
Tabla 12. Frecuencias de genotipos: Observadas y esperadas.....	52
Tabla 13. Frecuencia de alelos en los participantes del estudio según presencia de EII y su fenotipo	52
Tabla 14. Test de Mann Whitney entre los dos grupos: nivel significancia 0.05 de dos colas	53
Tabla 15. Odd ratio de los diferentes genotipos entre participantes según presencia de EII.	53
Tabla 16. Odd ratio de genotipos entre participantes con CUC vs participantes sin EII.....	54
Tabla 17. Prueba de Mann Whitney para distribución de los genotipos según fenotipo de extensión en CUC	54
Tabla 18. Odd ratio de los diferentes genotipos CUC según la extensión para proctitis y pancolitis	54
Tabla 19. Odd ratio de cada genotipo para uso biológico en participantes con EII.....	55
Tabla 20. Frecuencia del alelo del IL23R rs10889677 en diferentes estudios.	59
Tabla 21. Clasificación de gravedad de Montreal de la colitis ulcerosa (CU).....	76
Tabla 22. Caracterización fenotípica por extensión de CUC.....	76
Tabla 23. Distribución de escalada terapéutica en relación con la extensión de CUC	76
Tabla 24. Distribución de escalada terapéutica en relación a la EII.	77
Tabla 25. Frecuencia de genotipo en los participantes del estudio.	77
Tabla 26. Operacionalización de variables	77
Tabla 27. Polimorfismo genético del receptor de la IL23 relacionado a enfermedad inflamatoria intestinal en Barranquilla, Colombia.....	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imágenes endoscópicas de colitis ulcerativa crónica. (9).....	15
Figura 2. Imágenes endoscópicas de enfermedad de Crohn de colon. (6).....	16
Figura 3. Imágenes de enfermedad de Crohn por video capsula en intestino delgado. (7) ...	16
Figura 4. Genes relacionados con EII que participan en la barrera epitelial o en la respuesta inmune. UC =CUC, CD =EC (45).	23
Figura 5. Teoría multicausal para EII	24
Figura 6. Configuración del Receptor de la IL 23 (IL23R) y su señalización.	27
Figura 7. Señalización completa de la IL23/IL23R /TH17.....	29
Figura 8. Disrupción de la barrera epitelial.....	30
Figura 9. Localización del Gen IL23R.....	31
Figura 10. SNP IL23R rs 10889677. Localización.....	31
Figura 11. Escalada terapéutica.	34
Figura 12. Discriminación alélica	40

Figura 13. Heterocigoto CA.....	42
Figura 14. Homocigoto CC.....	42
Figura 15. Homocigoto AA	43
Figura 16. a. Caracterización fenotípica por extensión de CUC. b. Caracterización de extensión de CUC por sexo.....	46
Figura 17. Distribución de escalada terapéutica en relación con extensión de CUC.....	47
Figura 18. Distribución de edad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.	49
Figura 19. Odd ratio de cada genotipo para uso biológico en participantes con EII.	55

KEYWORDS.

Enfermedad inflamatoria intestinal, polimorfismo genético, receptor de IL23 (IL23R).

1. RESUMEN

A nivel mundial se ha evidenciado un incremento de la prevalencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) “Colitis Ulcerativa Crónica (CUC) y Enfermedad de Crohn (EC)”. Una de las hipótesis planteadas, es la interacción entre el factor de riesgo genético en individuos con “predisposición genética” y su propia microbiota, generando una reacción descontrolada de su sistema inmune, que estaría desencadenando la enfermedad. Se ha identificado una amplia variabilidad de polimorfismos en las diferentes latitudes, que podrían afectar la expresión clínica de la EII, entre los cuales está el gen de la IL23R, un mediador de la citoquina pro-inflamatorio y regulador de los Th17, que ha sido asociado con esta patología. **Objetivo:** Determinar la relación del polimorfismo de la IL23R-, rs10889677 con la EII y su expresión fenotípica, así como su escalada terapéutica, que hace referencia al tratamiento de acuerdo a la severidad de la patología. **Método:** Se diseña un estudio descriptivo con enfoque analítico de 99 participantes, 49 sin la enfermedad y 50 con EII, que aceptan su ingreso voluntario, manifestado mediante la firma del consentimiento informado. Se realiza caracterización socio-demográfica, clínica y genética. **Resultados:** Para los participantes con EII, la edad promedio es de 38 años, la razón hombre: mujer es de 1,27:1, el 90% tiene diagnóstico de CUC, clasificado según extensión con 40% tanto para proctitis, como pancolitis y, con respecto a la escalada terapéutica, el 60% reciben salicilatos, 26% biológicos y 4% cirugías. En cuanto a la edad del diagnóstico de la EII, oscila entre 17 a 68 años, con una mediana de 39.5 años. Se determina la presencia del SNPs y las frecuencias de los genotipos (CC, CA y AA) y los alelos (C, A), obteniendo diferencia no significativa en el análisis genotípico entre los dos grupos de participantes según la presencia de EII (p-value 0.5287). De igual forma, para cada genotipo entre los participantes con/sin EII se analizó el OR y se obtuvo p value no significativo, resultado similar al analizar según la extensión de la CUC. Los participantes que presentan el factor CA tienen mayor probabilidad de usar biológico, con OR=4.8, IC95%= (1.1563-19.9252) y p-value 0.035108, mientras que en los genotipos con presencia del alelo A (CA+AA) el OR aumenta a 5.75 con IC95%= (1.556-2.89) y p-value 0.01823, ambos con significancia estadística. **Conclusión:** En este estudio la presencia del SNP IL23R rs10889677 no se observa una relación de susceptibilidad para la EII, similar a lo encontrado en cohortes de hispanos (1). Además, la presencia del alelo A podría aumentar la probabilidad de uso de terapéuticos de tipo biológico; Fisher et al (2) también evidencian la asociación del SNP IL23R rs10889677 con el tratamiento, por lo cual es necesario ampliar esta línea de investigación.

2. ABSTRACT

Globally there has been an increase in the prevalence of Inflammatory Bowel Disease (IBD) "Chronic Ulcerative Colitis (CUC) and Crohn's Disease (CD)". One of the hypotheses proposed is the interaction between the genetic risk factor in individuals with "genetic predisposition" and their own microbiota, generating an uncontrolled reaction of their immune system, which would be triggering the disease. A wide variability of polymorphisms in different latitudes has been identified, which could affect the clinical expression of IBD, among which is the IL23R gene, a pro-inflammatory cytokine mediator and Th17 regulator, which has been associated with this pathology. Objective: To determine the relationship of the polymorphism of IL23R-, rs10889677 with IBD and its phenotypic expression, as well as its therapeutic escalation, which refers to the treatment according to the severity of the pathology. Method: A descriptive study is designed with an analytical approach of 99 participants, 49 without the disease and 50 with IBD, who accept their voluntary admission, manifested by signing the informed consent. Socio-demographic, clinical and genetic characterization is performed. Results: For participants with IBD, the average age is 38 years, the male: female ratio is 1.27: 1, 90% have a diagnosis of CUC, classified by extension with 40% for both proctitis and pancolitis, and respect to therapeutic escalation, 60% receive salicylates, 26% biological and 4% surgeries. Regarding the age of the diagnosis of IBD, it ranges from 17 to 68 years, with a median of 39.5 years. The presence of SNPs and genotype frequencies (CC, CA and AA) and alleles (C, A) are determined, obtaining a non-significant difference in genotypic analysis between the two groups of participants according to the presence of IBD (p- value 0.5287). Similarly, for each genotype among participants with / without IBD, the OR was analyzed and a non-significant p value was obtained, a similar result when according to the extent of the CUC was analyzed. participants presenting the CA factor are more likely to use biological, with OR = 4.8, CI95%= (1.1563-19.9252) and p-value 0.035108, while in genotypes with the presence of the A allele (CA + AA) the OR increases to 5.75 with CI95% = (1.556-2.89) and p-value 0.01823, both with statistical significance. Conclusion: In this study the presence of SNP IL23R rs10889677 does not show a susceptibility relationship for IBD, similar to that found in Hispanic cohorts (1). In addition, the presence of the A allele could increase the probability of the use of biological type therapeutics; Fisher et al (2) also show the association of SNP IL23R rs10889677 with treatment, so it is necessary to expand this line of research.

3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se clasifica en Colitis Ulcerativa Crónica (CUC) y Enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada cuando no se logra clasificar. Las dos primeras son las de mayor incidencia. Se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico, recurrente, con diferentes grados de severidad que compromete diferentes segmentos del tubo digestivo y con un amplio espectro fenotípico.(3)

La hipótesis es que la enfermedad inflamatoria intestinal está causada por una respuesta inmunitaria excesiva frente a la flora comensal en individuos genéticamente predispuestos. (4) Los estudios genéticos en humanos desarrollados en las últimas décadas apoyan esta teoría. Hasta el momento se han encontrado más de 160 loci que pueden conferir riesgo para el desarrollo de colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, sin embargo, también se han identificado loci que se asocian con ambas patologías; cabe resaltar que estas asociaciones son diferentes para cada población. La variabilidad genética también podría tener un rol significativo para explicar las diferencias clínicas, grados de severidad y respuesta al tratamiento. Esta susceptibilidad genética ha sido asociada a variantes polimórficas (SNPs) de genes involucrados en la barrera epitelial y tanto en la respuesta inmunológica innata, como en la respuesta inmune celular. Entre estos loci se ha reportado una asociación de riesgo con las variantes polimórficas de la subunidad IL23R del complejo receptor de la IL23 que juega un rol importante en esta respuesta inmunológica inflamatoria exagerada como citosina pro-inflamatoria que estimula los linfocitos Th17. En hispanos en Florida y en otros grupos étnicos alrededor del mundo mediante diferentes técnicas como del GWAS, PCR en tiempo real y por PCR RFLP se ha asociado el polimorfismo del IL23R con esta patología (1). El SNP IL23R rs 10889677 se ha asociado tanto como para conferir riesgo para el desarrollo de la EII, como en su manifestación fenotípica y necesidades terapéutica. (5)(6)

En Colombia la prevalencia de la EII está en aumento, exponiendo a mayor número de pacientes a complicaciones, disminución de su calidad de vida y aumentando la carga económica al sistema de salud. No se cuentan con estudios previos de variabilidad genética en esta patología, por este motivo nos enfocamos en relacionar el polimorfismo de la IL23R-, rs10889677 con la EII y su expresión fenotípica y la escalada terapéutica a nivel local. El propósito es generar nuevos bio-marcadores predictores de la susceptibilidad, evolución clínica del paciente y su respuesta terapéutica, como un aporte al mejor entendimiento de la patología en el país.

4. OBJETIVOS

4.1.Objetivo general

Determinar la relación del polimorfismo de la IL23R-, rs10889677 con la susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria intestinal, su expresión fenotípica y su escalada terapéutica.

4.2.Objetivos específicos

- 4.2.1.** Caracterizar demográficamente y fenotípica los pacientes con EII (CUC y EC).
- 4.2.2.** Caracterizar fenotípicamente los pacientes con CUC por su extensión, y escalonamiento terapéutico.
- 4.2.3.** Caracterizar fenotípicamente los pacientes con EC por su localización y escalonamiento terapéutico.
- 4.2.4.** Analizar el comportamiento en función de la edad de presentación de la patología.
- 4.2.5.** Relacionar las variantes genéticas de los polimorfismos IL23R rs10889677 y la EII (CUC y EC).
- 4.2.6.** Relacionar las variantes genéticas de los polimorfismos IL23R rs10889677 y la extensión de la CUC.
- 4.2.7.** Determinar la relación de la variante genética del polimorfismo IL23R rs10889677 con EII (CUC y EC) y la escalada terapéutica.

5. MARCO TEÓRICO

La enfermedad inflamatoria intestinal fue descrita por primera vez al final del siglo XIX e inicio del siglo XX. Sir Samuel Wilks en 1859 y Sir William Hale-White, en 1888 fueron los que reportaron los primeros casos con el término de “colitis idiopática” y posteriormente se conoce como colitis ulcerativa hasta el día de hoy (7). En 1932 fue publicado por Crohn la primera serie de casos, reconociendo una nueva entidad patológica y clínica llamada inicialmente “ileítis regional”; pocos años después fue denominada enfermedad de Crohn (8).

5.1. Enfermedad inflamatoria intestinal: Generalidades y diagnóstico.

La enfermedad inflamatoria intestinal (**EII**) es una patología crónica que afecta al tracto gastrointestinal e incluye dos grandes enfermedades, la Colitis ulcerativa crónica (CUC), la enfermedad de Crohn (EC), y una tercera, la colitis indeterminada, con diferencias clínico-fisiopatológicas, endoscópicas y evolutivas. Su diagnóstico es complejo y algunas veces es difícil de clasificar, aun aplicando los criterios establecidos, y se clasifica como colitis indeterminada, en un 5 al 20% de los pacientes.

<i>Tabla 1. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones de CUC.</i>	
CRITERIOS CLÍNICOS	• Rectorragias
	• Diarrea crónica (en un 10% de los casos puede haber estreñimiento).
	• Dolor abdominal.
	• Manifestaciones extra intestinales.
CRITERIOS ENDOSCÓPICOS	• Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable.
	• Exudados o ulceraciones.
	• Friabilidad espontánea o al roce.
	• Pseudopólipos y pólipos.
	• Lesiones continuas y con afectación prácticamente constante del recto.
CRITERIOS RADIOLÓGICOS	• Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos.
	• Cambios de calibre, aumento del espacio recto-sacro.
	• Acortamiento del colon.
	• Pérdida de haustras.
CRITERIOS HISTOLÓGICOS	• Inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción y otros menos específicos.

La Colitis ulcerativa crónica **CUC** se caracteriza afectar solamente al recto y el colon, su compromiso inflamatorio es simétrico de las capas de la mucosa y submucosa, y el

compromiso es caudo-cefálico. El diagnóstico es fundamentado en los criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos de Lennard Jones (9)(Ver Tabla 1).

La enfermedad de Crohn EC a diferencia de la CUC puede comprometer todo el tubo digestivo desde boca hasta ano, afecta todas las capas (mucosa, submucosa, muscular y serosa), el compromiso es asimétrico y con capacidad de formar fistulas y estenosis. La enfermedad de Crohn cursa con crisis agudas y fases de remisión, sin correlación entre la intensidad de los síntomas, el compromiso inflamatorio y la extensión. (10).

La enfermedad inflamatoria intestinal (CUC y EC) pueden asociarse a manifestaciones extradigestivas, comorbilidades complejas, hospitalizaciones frecuentes con complicaciones que ponen en riesgo la vida. Adicionalmente afecta la calidad de vida de los pacientes, con aumento del riesgo de desarrollo de neoplasias en ellos y generando un impacto negativo a nivel familiar y socio- económico.

5.1.1. Imágenes endoscópicas y video capsula en EII.

Una importante ayuda diagnóstica son las endoscopias digestivas altas y bajas que además de permitir la visualización de la mucosa, también permiten tomar biopsias para estudios de anatomo-patológicos. Con el advenimiento de la video cápsula en la última década, se puede valorar adecuadamente el intestino delegado contribuyendo a un diagnóstico más afinado para la enfermedad de Crohn. Ver Figura 1, Figura 2 y Figura 3.

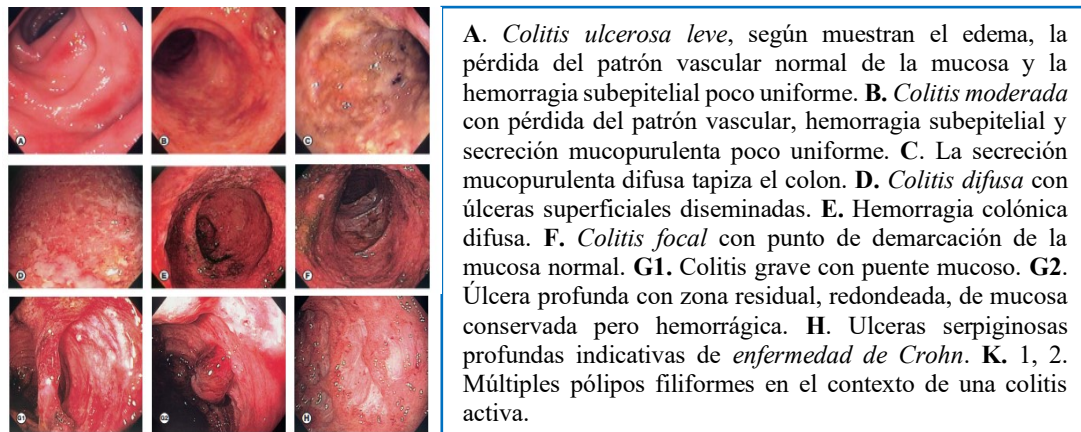


Figura 1. Imágenes endoscópicas de colitis ulcerativa crónica. (9)

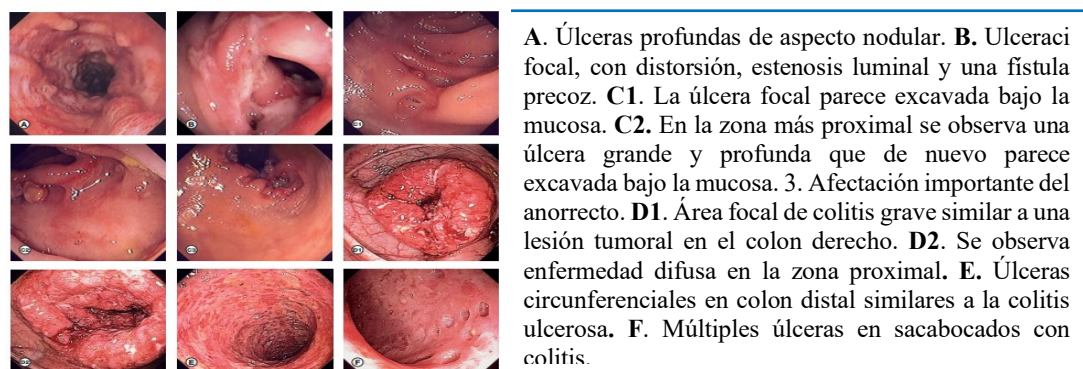
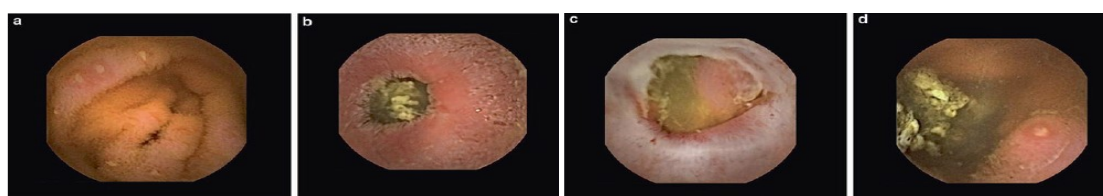


Figura 2. Imágenes endoscópicas de enfermedad de Crohn de colon. (6)



A. Múltiples ulceraciones aftoides. B. Estenosis sin ulceración en intestino delgado. C. Estenosis con ulceración en intestino delgado. D. Recurrencia post operatoria.

Figura 3. Imágenes de enfermedad de Crohn por video capsula en intestino delgado. (7)

5.1.2. Clasificaciones

Hay importantes clasificaciones y escalas que nos ayudan a caracterizar fenotípicamente la enfermedad y son una herramienta muy útil para la evaluación del paciente. Entre las más aceptadas están la Clasificación de Montreal y Clasificación de Mayo de extensión y gravedad de la CUC. El grupo de trabajo de Montreal resaltó lo dinámico que es esta enfermedad y sugiere otorgar en relación a la extensión de inflamación el grado máximo presentado en el paciente en su trayectoria (Ver Tabla 2) y la gravedad hace relación al grado de actividad en un corte en el tiempo. (Ver Tabla 21 en anexos) (11).

Tabla 2. Clasificación de Mayo de extensión y gravedad de la CUC		
Grado	Clasificación	Anatomía
E1	Proctitis	Participación limitada hasta la unión recto-sigmoideas.
E2	Colitis Izquierdo (UC distal)	Participación limitada hasta la flexura esplénica.
E3	Colitis extensa (Pancolitis)	La afectación se extiende más allá de la flexura esplénica.

La frecuencia de presentación de CUC como proctitis es aproximadamente del 30%, colitis izquierda o distal 40% y pan-colitis 25%. La CUC su presentación es mayor entre los

30-40 años con segundo pico entre los 60-70 años. En relación al sexo es levemente más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación 1,5:1 (12).

La enfermedad de Crohn **EC** a diferencia de la **CUC** puede comprometer todo el tubo digestivo desde boca hasta ano, afecta todas las capas (mucosa, submucosa, muscular y serosa), el compromiso es asimétrico y con capacidad de formar fistulas y estenosis. Para caracterizar fenotípicamente la enfermedad contamos con la clasificación de Montreal para **EC** y la frecuencia para el tipo inflamatorio es de la mitad de los pacientes, para estenosante una tercera parte y, menos frecuente para penetrante y fistulizante (Tabla 3). (10).

Tabla 3. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn (EC).	
Clasificación	Montreal
Edad al momento del Diagnóstico (Age) A	• A1 <= de 16 años
	• A2 entre 17 - 40 años
	• A3 > de 40 años
Ubicación (Location) L	• L1 Ileal
	• L2 Colónico
	• L3 Ileocolónico
	• L4 Enfermedad superior aislada *
Comportamiento (Behavior) B	• B1 Inflamatoria
	• B2 Estenosante.
	• B3 Fistulizante.
* L4 se puede agregar a L1-L3, P se agrega a B1-B3 cuando hay enfermedad perianal concomitante.	

Price en 1978 introduce el término de colitis indeterminada para hacer referencia a esos casos que no pueden ser clasificados como CUC o EC y corresponde del 5-20%. Aproximadamente el 6-15% de este grupo con el tiempo es clasificado como EC (13).

La enfermedad inflamatoria intestinal (CUC y EC) pueden asociarse a manifestaciones extradigestivas, comorbilidades complejas, hospitalizaciones frecuentes con complicaciones que ponen en riesgo la vida. Adicionalmente afecta la calidad de vida de los pacientes, con aumento del riesgo de desarrollo de neoplasias en ellos y generando impacto negativo a nivel familiar y socio- económico.

5.2.Epidemiología.

5.2.1. Generalidades: Prevalencia e incidencia.

Se registra una gran variabilidad en el comportamiento epidemiológico de la enfermedad alrededor del mundo; que no solamente es reflejo de las diferencias reales en la distribución mundial, sino también de los diseños metodológicos y los criterios diagnósticos utilizados a través del tiempo que son diversos y actualmente están mejor definidos y estandarizados.

A nivel mundial las tasa de incidencias para la CUC oscila entre 0,5 a 24,5 /100.000 habitantes/año y para EC oscila entre 0,1-16/100.000 año (14). Estudios epidemiológicos reportados entre 1981 y 1994 alrededor del mundo informan que la tasa de incidencia por cada 100.000 habitantes por años para Norte América y Europa varía para CUC 1,5-20,3 y para EC 0,7-15,6. (15) La incidencia reportada para CUC en Asia, África y Latinoamérica tiene unos intervalos mucho menores y son para CUC de 1,2- 6/ año y para EC 0,03 -4,2 /año ⁽¹⁵⁾.

Investigaciones efectuadas entre 1987 y 1993 en Argentina y Panamá, basadas en registros hospitalarios, revelan una incidencia anual de EII entre 1,2 y 2,2/100.000 personas/año respectivamente ⁽¹⁶⁾.

En relación a la prevalencia a nivel mundial para la EII está estimada en 396 por cada 100.000 habitantes. En Norte América y Europa, en diferentes estudios reportados, ésta oscila entre 21,4-246 para CUC y 8,3-214 para EC (15). La tasa de prevalencia para Latinoamérica predomina para CUC y oscila de 0,99-44,3/100.000 habitantes, mientras que para EC es de 0,24-16,7/100,000 habitantes ⁽¹⁷⁾.

Es de anotar que se ha identificado un gradiente epidemiológico en la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto en Norte América como en Europa, donde al inicio predomina en el Norte y progresivamente comienza a aumentar hacia el Sur; de igual manera de Occidente a Oriente ⁽¹⁸⁾. Esta brecha se está disminuyendo progresivamente por el aumento de casos nuevos de EII en las zonas de baja prevalencia, precediendo el incremento de la colitis ulcerativa crónica en 10 a 15 años y posteriormente se registra la aparición de la enfermedad de Crohn que se incrementa de manera exponencial, para al final prevalecer esta última. ⁽¹⁹⁾.

Lo anteriormente expuesto, fue mostrado en un estudio epidemiológico realizado en Hong Kong desde 1981 al 2014 donde se evidenció además del aumento de la prevalencia de la EII, la misma tendencia de disminución de la relación de CUC:EC a través del tiempo, la cual para el 1984 era de 9:1 y, para el 2014 se redujo a 3:1 ⁽²⁰⁾.

Este mismo patrón de incremento de la EII se está observando a nivel de Asia, África y Latinoamérica. Como informa Appleyard CB, et al (21) para el 2004, en Puerto Rico la incidencia de EII entre 1987 y 1993 se incrementó de 3,07 a 7,74/100.000 personas-año, y fue mayor para EC (incremento x 4). Al igual que Souza MH, et al ⁽²²⁾, en investigación realizada en Brasil (1980-1999) reportaron 257 casos nuevos (EC 126, CUC 131) y la frecuencia de admisiones se incrementó de 40 a 61 casos/10.000, gradualmente la EC llegó a ser más común que la CUC (22). En general para Latinoamérica por una revisión sistemática la incidencia

osciló entre 0,74 y 6,76 / 100.000 años-persona para CUC y desde 0,24 hasta 3,5 / 100,000 persona-años para EC ⁽¹⁷⁾.

De la misma manera que en gran parte de Sur América, en Colombia contamos con pocos estudios epidemiológicos y la mayoría de ellos están basados en registros hospitalarios. El primero fue realizado en Bogotá 1991 por *Arguello et al* (29) , evaluaron 108 pacientes con EII, de los cuales solo (9.2%) eran EC. En el 2010 *Yepes et al* (24) estudiaron en Cartagena una población asegurada de aproximadamente 90.000 usuarios y reportaron 26 pacientes con diagnóstico de EII, distribuidos así: 76% con CUC y el 24% con EC; la prevalencia estimada para la EII en el estudio en mención fue de 29 / 100.000 habitantes (IC 95% 17-40) y para CUC fue de 22,2 / 100.000 habitantes y para EC de 7 / 100.000. En Medellín en el 2010 *Juliao et al* (23) igualmente reportan que la patologías más frecuente es la CUC con un 80,7% , y EC con 15,8% y la enfermedad intestinal inflamatoria no clasificable sólo fue del 3,5%. (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 4. Estudios de Enfermedad inflamatoria intestinal realizados en Colombia y en Latinoamérica.							
		Juliao 2010 Medellín (Muestra 212) (23)	Yepez et al 2006, Cartagena Muestra 26 (24)	Mendoza et al 2019 Bogotá .1996-2019. Muestra 384' (25)	Rojas et al 2019 Cali. 2011-2017. (26)	Juliao et al 2019. Colombia 17 centros, 9 ciudades. Muestra 2291 5 (27)	Yamamoto et al EPI LATAM 2019 Muestra 1473 (28)
CUC	PROCTITIS %	19,5		37		30.9	
	IZQUIERDA%	45		23		35.9	
	EXTENSA %	35,5		40		33.7	69.9%
	TOTAL %	80,7	76,9	73	72.3	79.1	69.7%
EC	ILEAL	18,8		47		46.5	
	ILEOCOLONICA	50		8		22	44.3%
	COLONICA	28,1		38		20	
	SUPERIOR	3,1		0		1.8	
	PERIANAL			7		-	
	TOTAL %	15,8	23,1	25	27.64	19.9	29.5%
BIOLOGICO/ CIRUGIA	CUC	7,4		13/16		18.5/6.7	
	EC	46,9		46/57		27.6/27.6	
EDAD DEL DX AÑOS		38.7		-		-	33
% NO DETERMINADA		3,5	0	2		0.9	0

Los estudios más recientes de EII realizado en Colombia a través del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) (30) en el 2017 estimó para el país una prevalencia para CUC de 51,77/100.000 habitantes y para EC 5,85/100.000 habitantes. Y específicamente para la Ciudad de Barranquilla, Colombia con una prevalencia estimada de 48,98/ 100.000 y para EC con prevalencia estimada de 6,97 /100.000 habitantes (30).

En Colombia la EC está catalogada como enfermedad rara o huérfana por el decreto 201522000107503 de 24 abril de 2015 por registrase una prevalencia menor de 1/5000 habitantes en el país. No obstante, en pocos años se espera su incremento de la EC y no continúe cumpliendo con este criterio bajo de prevalencia para enfermedad huérfana y por el contrario supere la actual patología prevalente (CUC) de la EII.

5.2.2. Edad y Sexo en EII.

La edad pico de aparición para la CUC es entre los 30-40 años, mientras que para la EC es entre los 20-30 años. Se presenta un segundo pico entre los 60-70 años. Solamente entre el 7-20 % se manifiesta en edad pediátrica, principalmente para EC en Francia, donde se ha observado un incremento importante en los últimos 20 años en esta etapa de la vida.

Con respecto al sexo su distribución es variable alrededor del mundo, en CUC es más frecuente en hombres (60%), en tanto en la EC es levemente más frecuente en mujeres en las áreas de alta incidencia y prevalencia como Canadá; en cambio, en los últimos años en áreas de alta incidencia de Europa y América del Norte y en algunos países en desarrollo en la enfermedad de Crohn es igual o más frecuente en hombres (31) (32). Entre 2017 y 2019 se desarrolló un estudio multicéntrico en Latinoamérica donde participaron 7 países (Cuba, México, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay y Venezuela) arrojando que en la enfermedad inflamatoria intestinal es levemente más frecuente en mujeres (52.5%), manteniéndose este comportamiento en CUC, pero en EC es más frecuente en hombres (26).

En Colombia estudios previos reportan un leve predominio en mujeres, tanto para CUC (1.1:1) como para EC (1.1:1), sin significancia estadística..(23) (33)

5.2.3. Apendicetomía y EII.

La cirugía por apendicitis o linfadenitis antes de los 20 años es un factor protector para CUC (34). La apendicetomía se asocia con un mayor riesgo de EC en mujeres cuando se realiza después de los 10 años de edad, principalmente si está asociado a perforación, permaneciendo el riesgo elevado hasta 20 años después de su realización (35).

5.2.4. Cigarrillo y EII.

La asociación del fumar con la EII es muy variable, encontrándose en un meta-análisis realizado en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn y fumadores activos se observó que tienen mayor riesgo de recaídas, cirugías tempranas y evolución postoperatoria tórpida (36).

Entre tanto, la relación de CUC y el fumar es un factor protector con un OR 0,58; [IC 95% 0,45-0,75], en los pacientes diagnosticados con CUC exfumadores es un factor de riesgo con un OR 1,79; [IC 95%, 1,37-2,34] (37). Ng S et al (38) reportaron en un meta-análisis, en el que participaron solamente población asiática y caucásicos australianos, que en pacientes con EC el fumar no fue un factor de riesgo significativo para los primeros, pero sí para los segundos. Sin embargo, fue un importante factor de riesgo para los exfumadores con CUC tanto en asiáticos [OR 2,02; IC 95% 1,22-3,35] como en caucásicos australianos [OR 3,73; IC del 95%: 1,14-12,16] (38) (18).

5.2.5. Lactancia materna y EII.

Diferentes investigaciones han confirmado que la lactancia materna tiene un marcado efecto protector para ambas patologías de EII; Barclay et al (34) informó un efecto protector significativo con un OR 0,69 [IC del 95% (0,51-0,94) y $p = 0,02$]. Ng et al (38) en su meta-análisis agrega que este beneficio es principalmente si la duración de la lactancia fue mínimo de 12 meses.

5.2.6. Dieta y EII.

Una dieta "occidentalizada" (rica en grasa y azúcares, pero baja en verduras, frutas y cereal) es un factor de riesgo, mientras que el consumo de té / café es un factor protector para la EII (38).

5.2.7. Migrantes.

En regiones de alta prevalencia alrededor del mundo, se han reportados diferentes estudios epidemiológicos en relación a los potenciales efectos sobre los migrantes en primera y segunda generación, provenientes de zonas de baja incidencia de EII, como en Leicestershire, Reino Unido en 1992⁽³⁶⁾ y en Suiza 2011⁽³⁷⁾, entre otros; donde observaron diferencias en relación a la incidencia según los diferentes grupos étnicos con un incremento en la segunda generación, con diferencias significativas en las características fenotípicas y evolutiva de la patología (39) (40).

De modo similar en un estudio de cohorte en Canadá en pacientes con EII, observan una diferencia relevante en relación a la incidencia entre los no-inmigrantes y los inmigrantes de 23,9 y 7,3/100.000 habitantes años; pero resaltan el aumento del riesgo del 14% por cada

década de edad al momento de la inmigración (41). Además, los hijos de inmigrantes de algunos grupos étnicos nacidos en Canadá alcanzaron la alta incidencia canadiense de EII, indicando que el riesgo subyacente se activa con la exposición temprana al medio ambiente canadiense en determinados grupos. (41) Lo anterior sugiere la interacción genética y ambiental para el desarrollo de la patología. La edad de inmigración es un factor relevante observándose que el riesgo de desarrollar EII es cuando este se realiza antes de los 15 años (39).

5.2.8. Otros factores de riesgo.

Se ha propuesto que el vivir en un área urbana es un factor de riesgo para desarrollar EII. Un meta-análisis que recopiló estudios realizados alrededor del mundo observó que al estratificarse por región, la asociación entre la CUC y el entorno urbano persiste solo en estudios no europeos, mientras que la asociación de EC y el entorno urbano permaneció significativamente elevada en la mayoría de las regiones. Dentro de las teorías que explicaría este comportamiento son las diferencias de las susceptibilidades génicas (42).

5.3. Susceptibilidad genética y EII

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en la EII, han identificado 99 loci de riesgo genético, 71 para EC y 47 para CUC con valor de asociación $p < 5 \times 10^{-8}$; y 28 loci son de riesgo compartido para ambas patologías (43).

Por otra parte, la heredabilidad para EC es del 23% y para CUC del 16%; no obstante, en gemelos mono cigotos la concordancia para EC es mayor que para CUC, del 30-35% y del 10-15%, respectivamente (44).

Se cuentan con pocos estudios de riesgo genéticos en la población hispana, recientemente la investigación realizada por Damas et al en hispanos migrantes en Florida, fueron comparados con blancos no hispanos, determinando 22 loci de riesgos y las variantes de SNPs de mayor significancia para este grupo étnico son los genes IL23R, NOD2, SMAD7, entre otros (1) .

Un significativo meta-análisis identificó 29 loci en riesgo para CUC, involucrados en la patogénesis de la enfermedad a nivel de la barrera epitelial o del sistema inmune; entre ellos están el *TNFRSF14-MMEL1* (1p36) *TNFRSF9* (1p36) *IL1R2* (2q11) *IL8RA-IL8RB* (2q35) *DAP* (5p15) *IL7R* (5p13) *PRDM1* (6q21) *GNAI2* (7p22) *IRF5* (7q32) *SPI1* (11q15) (45) (46).

Un modelo para vías patogénicas de EII basado en GWAS es propuesto, donde se relaciona los loci identificados que participan en la homeostasis de la barrera epitelial, respuesta inmune innata y adaptativa. El 30% de los loci se superponen con la CUC y la EC apoyando la propuesta presentar vías patogénicas en común (47). Véase Figura 4.

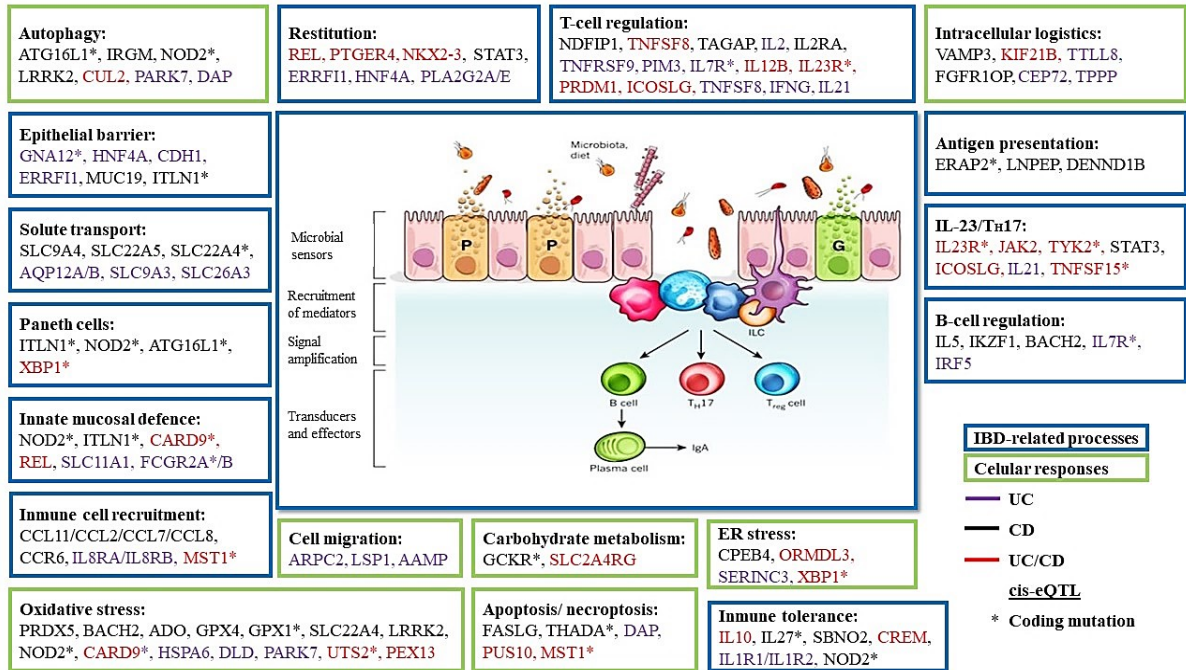


Figura 4. Genes relacionados con EII que participan en la barrera epitelial o en la respuesta inmune. UC =CUC, CD =EC (44).

Tomado de : Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. [cited 2017 May 29];

Available from: <https://www.nature.com/nature/journal/v474/n7351/pdf/nature10209.pdf>

5.4. Teoría multi-causal de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los cambios epidemiológicos en las últimas décadas con incremento de la incidencia y prevalencia de la enfermedad a nivel global, apoya la propuesta que la etiología de la EII es multifactorial, donde intervienen una susceptibilidad genética conferida por polimorfismo genéticos (SNPs), con diferencias en su frecuencias y distribución según las regiones demográficas y geográficas que otorgan tendencias especiales en la población de pacientes que son relevantes y deben tenerse en cuenta para su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. (48)

Por otra parte, diferentes estudios realizados del microbioma intestinal en pacientes con EII, han reportado diferentes hallazgos con respecto a las poblaciones bacterianas

afectadas. Hay especies productoras de ácidos de cadena corta (SCFA butirato) con efecto protector como las clostridiales y firmicutes que se encuentran disminuidas. De igual manera, se ha observado en decremento especies con acción anti-inflamatorias como la clostridia, Roseburia, Phascolarctobacterium, Faecalibacterium Prausnitzii y aumentadas las pro inflamatorias como las Gammaproteobacteria, Fusobacterias, Acinobacterias y Proteobacterias, entre otras (49) (48) (50) (51).

Es así, la microbiota, el metaboloma, agentes dietarios y ambientales interactúan a través de la barrera epitelial con el sistema inmunológico, que en pacientes con susceptibilidad genética desencadenan una respuesta inflamatoria desproporcionada y crónica, alterando no solamente la integridad de la barrera intestinal sino dando origen a la enfermedad inflamatoria intestinal (CUC o EC) en sus diferentes expresiones fenotípicas, dependiendo de las alteraciones de los factores desencadenantes citados (48).

Este polimorfismo genético que confieren susceptibilidad para la EII, son unas de las causas que interactúan con los otros mecanismos como son la microbiota, dieta y múltiples factores ambientales generando la gran respuesta inmunológica inflamatoria y expresando un amplio espectro fenotípico de ambas patologías, con comportamientos diferentes en cada etnia. (48). (Ver Figura 5).

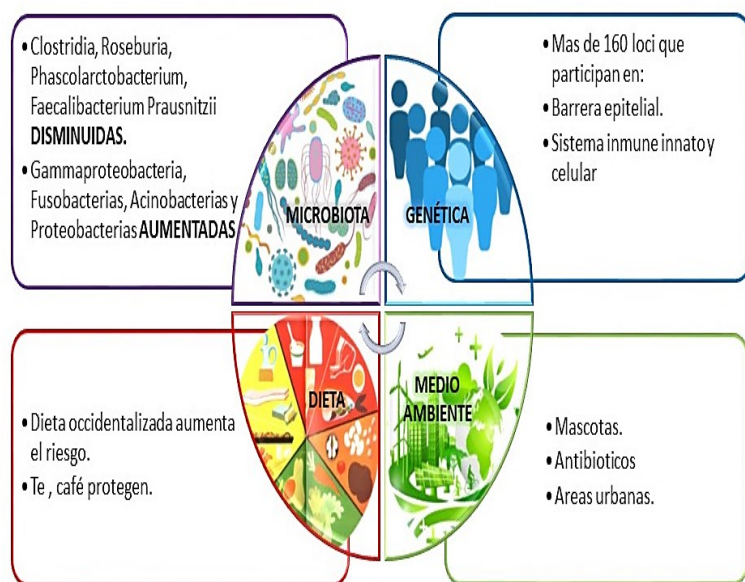


Figura 5. Teoría multicausal para EII

Por ello, los estudios no deben ser extrapolados a otras poblaciones de etnias diferentes que en su mayoría se realizan en Norte América, Europa y en menor frecuencia en Asia. Por otra parte, son los pacientes de origen latino-americanos como el nuestro que están dentro de los grupos menos favorecidos a nivel mundial en torno a esta patología, evidenciado en las muy escasas investigaciones reportadas tanto en el área de los polimorfismos genéticos como los otros posibles factores de riesgos mencionados.

5.5. Participación inmunológica en la enfermedad inflamatoria intestinal IL23 e IL23R

Por el importante rol de la IL23 en la respuesta inmunológica y su interacción con su receptor, se han desarrollado en las últimas décadas investigaciones que han aportado un mejor entendimiento de su funcionamiento. Las citocinas IL23 junto con la IL12 hacen parte de la familia de la IL12, con actividad pro-inflamatoria; es producida por muchas células del sistema inmune innato, principalmente por las células dendríticas y macrófagos, y en menor grado por linfocitos B y células endoteliales. Oppmann, y et al (52) fueron los que identificaron una citoquina que presentaba un dímero diferente al de la IL2 (p35) y es el dímero p19. Este presenta actividad biológica solamente cuando se une por enlace covalente a la p40 para formar la IL23 y señala a través del receptor de IL-12R beta 1 y a través de la STAT 4. (53)

La IL23 es un heterodímero conformado por dos subunidades, la IL23p-19 y IL23p-40, esta última compartida con la IL12, pero, para su actividad requiere la co-expresión de ambas subunidades. La IL23 señala para la diferenciación hacia linfocitos Th17 estimulando la producción de IL17 importante citoquina pro-inflamatoria.(53) Además señala hacia otras células de la respuesta inmune innata como las células $\gamma\delta$ T, NKT, células linfoides innatas (ILCs), que expresan el receptor del factor del ácido retinoico receptor-relacionado con orfan (ROR γ T) y el complejo receptor de la IL23, importantes para la resistencia a las infecciones y en la patología autoinmune (54). Las investigaciones han asociado participación de la citoquina IL23 en la patogénesis de muchas enfermedades inflamatorias crónicas como la EII, enfermedades autoinmunes y cáncer (55) (54).

La IL23 tiene un complejo-receptor conformado por IL12R β 1 y IL23R codificado en el humano por el cromosoma 19 y 1p31 respectivamente. (52) El primero es una proteína de 70 kDa, glicosilada de membrana tipo I con 5 dominios extra-celulares, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático; además tiene dos dominios de unión para las citoquinas a nivel extracelular (CBD, D2 y 3) y tres dominios tipo III-fibronectina(54)

El IL23R es una proteína de membrana tipo 1 trans-membranosa de 69 kDa, conformada por tres dominios extracelulares con una región alargada de 37 aminoácidos, con un dominio transmembrana y otro citoplásmico, identificándose 6 isoformas. El IL23R tiene un dominio N -terminal Ig-like seguido por dos sitios de dominios de unión de citoquinas (CBD D2 - 3). El C- terminal contiene una secuencia (WQPWS) similar a la conservada triptófano serina x triptófano serina. (54) .

La interacción de la IL23 con sus dos subunidades IL23p40/p19 con su complejo receptor de IL23, IL12R β 1 y IL23R lo realiza por la activación de la Tirosina-kinasas 2 y Janus-Kinasas 2, esta última fosforila los residuos de tirosinas que se encuentran en el dominio

intracelular del IL23R, señalizando principalmente por la vía de la STAT 3 y con menor intensidad las vías de la STAT1, STAT4, STAT5, MaPK y PI3K. Este complejo-receptor IL23, IL12R β 1 y IL23R, tiene además variantes originadas por las isoformas codificadas por sus genes con dos y seis isoformas respectivamente (54) .(52)

Investigaciones recientes informan que el IL23R es crítico para los niveles óptimos de señalización inducida por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), las citoquinas en los macrófagos derivados de monocitos humanos y para mantener una adecuada expresión, la IL23 induce a través de ligando el reciclaje de IL23R intracelular pero no del otro cofactor IL12R β 1 (56).

Los macrófagos y las células dendríticas (CD) activadas por microbios y productos microbianos son los principales tipos de células que producen IL-12 e IL-23. Investigaciones a nivel del epitelio intestinal han reportado que la subpoblación de células dendríticas CD103 + CD11b+ localizadas en la lámina propia producen rápidamente IL23 en respuesta a la detección de flagelina bacteriana a ese nivel (57). La IL-12 regula el desarrollo de Th1 y la IL-23 es importante para diferenciación hacia las células Th17 (8, 9). Se han asociado con la susceptibilidad a EC y CUC varios genes que participan en la expresión y señalización de IL12 e IL23 como son IL23R, JAK2, STAT3 e IL12B. (56)

Oppmann, y et al (52) fueron los que identificaron una citoquina que presentaba un dímero diferente al de la IL12 (p35) y es el dímero p19. Este presenta actividad biológica solamente cuando se une por enlace covalente a la p40 para formar la IL23 y señala a través del receptor de IL-12R beta 1 y a través de la STAT 4.

Además, se ha encontrado que la IL23, estimula la producción de IFN- γ , la diferenciación de las células THelper 1 (Th1), la activación de las células dendríticas induce selectivamente la proliferación de células T de memoria, pero no las T naive. y podría ser responsable de la expansión de esta línea celular en el intestino inflamado y ganglios linfáticos (58).

Se propone que la IL27 induce la expresión T-bet, la cadena IL-12R β 2 y la proliferación y diferenciación de las celular T naive y concomitante iniciar la inducción temprana de los Th1 .La IL-12 induce la proliferación, estabilización y expansión de los Th1 mientras que la IL 23 mantiene las células de memoria comprometidas Th1 y estimulan la proliferación de las células T de memoria (53). La IL-23 puede activar célula T productoras de citoquinas proinflamatorias como la IL17 (58). La capacidad de las células para responder a IL-23 o IL-12 se correlaciona con la expresión de IL-23R o IL-12R β 2, respectivamente (53) (59) .Ver figura6.

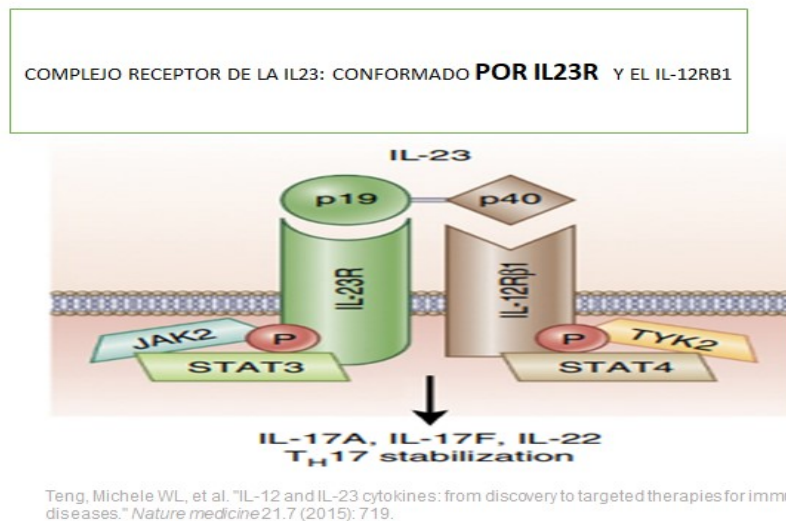


Figura 6. Configuración del Receptor de la IL 23 (IL23R) y su señalización.

Tomado de: IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. (59)

Es de resaltar que la capacidad de las células para responder a IL-23 o IL-12 se correlaciona con la expresión de IL-23R o IL-12R β 2, respectivamente. (53)

5.6. Barrera epitelial y respuesta inmune

El sistema inmune del epitelio intestinal está monitoreando y censando el lumen intestinal por diferentes mecanismos para regular la respuesta inmune apropiada, esta respuesta es baja ante antígeno de bajo riesgo como los de la dieta y microbioma comensal pero alto frente a los patógenos (60). Este proceso lo realiza a través del sistema inmune innato y el adaptativo. En el primero participan diferentes tipos como: físicas (epitelio, moco), químicas (pH de los fluidos, lípidos, poliaminas), bioquímicas (enzimas, proteínas de fase aguda, interferones), micro-ambientales (microbiota), Células (fagocitos: polimorfonucleares, macrófagos) las de estirpe linfoide (natural killer) . Y en el segundo participa los linfocitos T, linfocitos B y anticuerpos. (61)(62).

La barrera epitelial cumple importantes funciones como son: la absorción de nutrientes e intercambios con el lumen. Participa muy activamente con el sistema inmunológico para mantener la homeostasis, tolerando los microbios no patógenos y defendiéndonos de aquellos que lo son; de allí la gran importancia de su integridad y buen funcionamiento para la salud del huésped. (61)

La barrera epitelial está conformada principalmente por células epiteliales y en menor número células inmunes. Entre las células no inmunes están los enterocitos o colonocitos según el órgano y dispersas se encuentran las células de Goblet, células de Paneth y entero-endócrinas. Por otro lado, haciendo parte de las células inmunes se encuentran las células dendríticas (presentadores de antígenos), células M (ubicadas en la superficie de los agregados linfoides), macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. (63) El epitelio tiene un recubrimiento no continuo de mucus que son glicoproteínas que forman dos capas (una gruesa no estéril y otra fina estéril) producidas por las células Goblet. A nivel del lumen se encuentran proteínas que tienen acciones antimicrobianas (defensinas, ribonucleasas, criptidinas, lisozimas y péptidos defensivos) producidas por las células de Paneth e inmunoglobulinas A secretoras liberada por las células plasmáticas localizadas en la lámina propia. Adicionalmente, las células de Paneth permanentemente realizan un censo de la densidad de la población microbiana luminal en contacto con la superficie, a través de mecanismos del sistema inmune innato como la compartimentalización, opsonización de bacterias e internalización ejercen un adecuado control de los patógenos a nivel del lumen (61) (62).

Los enterocitos/colonocitos interactúan con el lumen intestinal cumpliendo funciones de absorción y secreción de nutrientes, líquidos y electrolitos importante para el huésped. Para mantener la actividad y la adhesión del epitelio presentan uniones intercelulares (uniones estrechas, uniones de anclajes y uniones comunicantes). Además, estas células epiteliales liberan citocinas y quimiocinas con actividad inmune para la activación y reclutamiento de leucocitos tales como el ligando inductor de proliferación APRIL y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) (64).

Adicionalmente expresan en su superficie luminal, receptores del sistema inmunitario innato denominados receptores de patrones de reconocimiento (PRR) como son los receptores Toll TLRs (TLRs 1-10) y los receptores de oligomerización de unión a nucleótidos intracelular similares a dominios NLR (NOD 1 y NOD2) encargados de una rápida respuesta y reconocimiento de los microbios únicos y conservados que tienen patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs). (65) Estos receptores son los que se unen a las bacterias cuando son identificadas como potencialmente dañinas y señalizan a través de una molécula

como el factor nuclear- κ B (NF- κ B), con el incremento en la expresión de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, y péptidos antimicrobianos de alarma. Como respuesta a lo anterior se mantiene un grado de inflamación de bajo grado. (55) (62).

Son los TLR5 al entrar en contacto con la flagelina bacteriana los que inducen el reclutamiento de CDDC CD103 + CD11b+ de la lámina propia a los ganglios linfáticos mesentéricos con la consecuente expresión de grandes cantidades de IL-23 (65)(66).

La IL23 se une con su complejo receptor IL23R presente en los macrófagos y células dendríticas, señalizando principalmente por la vía de la STAT 3 y estimulando la diferenciación principalmente hacia linfocitos Th17 productores de IL17 con importante actividad pro inflamatoria. (67). Ver Figura 7.

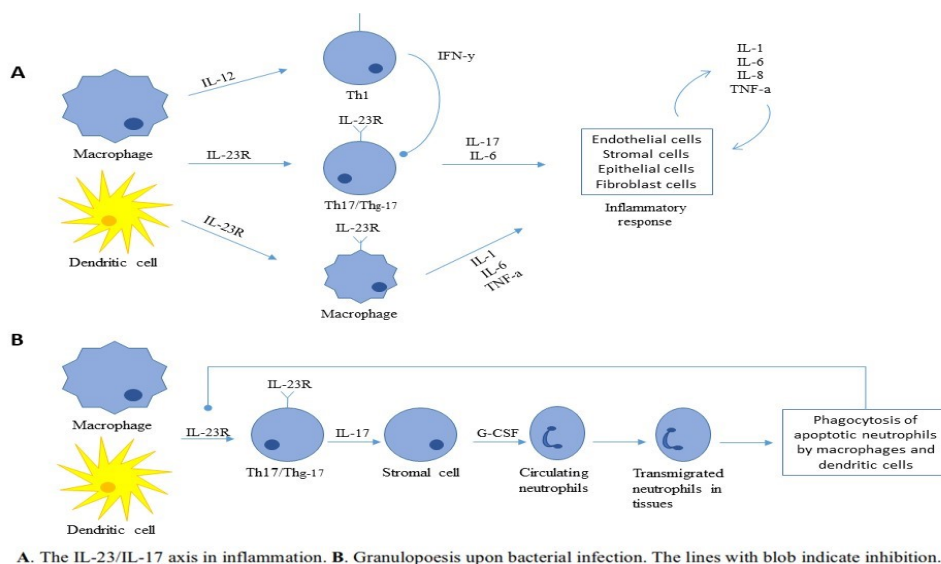


Figura 7. Señalización completa de la IL23/IL23R /TH17

Tomado de: Safrany E, Melegh B. Functional variants of the interleukin-23 receptor gene in non-gastrointestinal autoimmune diseases. Curr Med Chem. 2009;16(28):3767.

En la EII hay una respuesta del sistema inmune inapropiada y exagerada desencadenada por la interacción con el microbioma intestinal en pacientes con susceptibilidad genética produciendo una disrupción de la barrera epitelial con daño de la mucosa (68). Ver Figura 8.

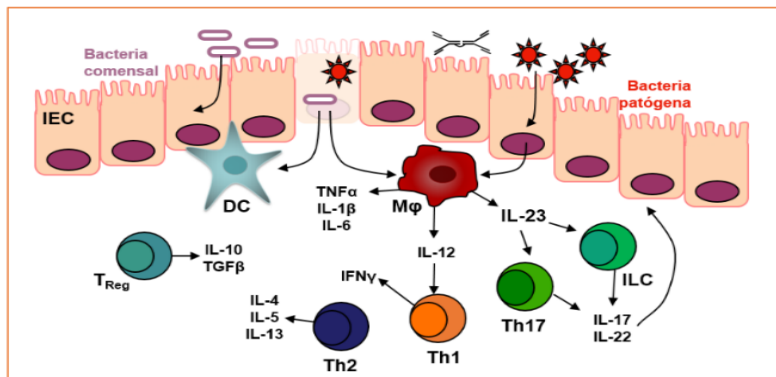


Figura 8. Disrupción de la barrera epitelial.

Tomado de: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/immune-dysfunction/enfermedad-inflamatoria-intestinal>

5.7. Polimorfismo genético de IL23R. Snps IL23R 10889677

El gen del IL23R se localiza en el cromosoma 1, en el brazo corto en la posición 31.3.(1p31,3.) Se han reportado varios SNPs del gen IL23R que potencialmente aumentan o disminuyen el riesgo de desarrollar patologías mediadas por el sistema inmune como la EII, mostrando una gran heterogeneidad en las diferentes poblaciones estudiadas.

Es así, el SNPs del gen de la subunidad IL23R del complejo receptor de la citocina IL23 reportados por Duerr *et al* (69), rs11209026, como el alelo R381Q y la variante poco común C1142G>A, p.Arg381Gln, son variantes no codificantes que confiere protección para el desarrollo de la EII, con disminución de la producción de las citoquinas pro-inflamatorias IL17 en respuesta a la señalización de la IL23R, destacando la importancia de la participación del receptor de la IL23 (IL23R).

Rui et al (56) en recientes estudios estableció que esta variante R381Q inducen a la retención del IL23R en los endosomas tardíos y lisosomas con la disminución del reciclaje y ensamblaje de esta proteína y la disminución de su expresión celular.

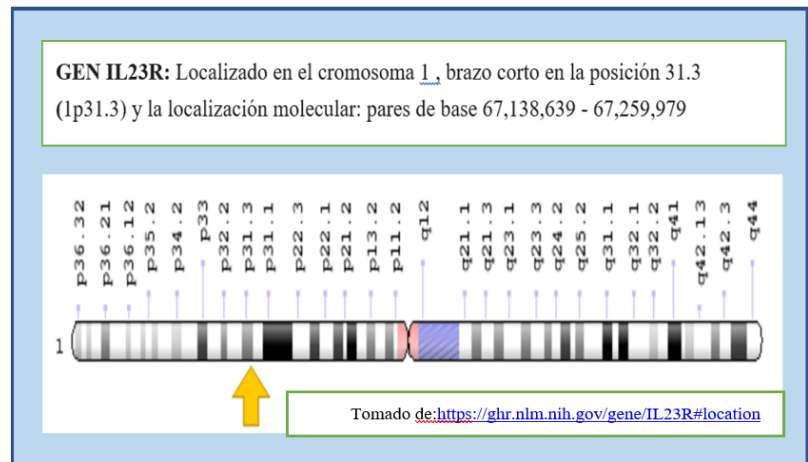


Figura 9. Localización del Gen IL23R.

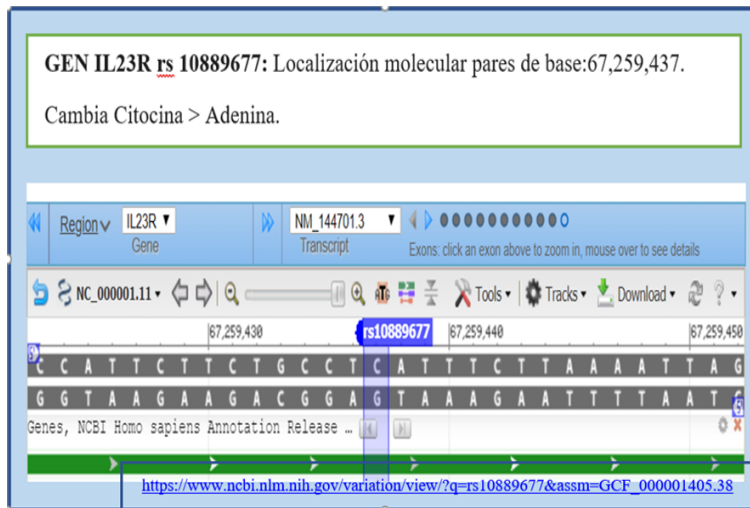


Figura 10. SNP IL23R rs 10889677. Localización.

El polimorfismo del receptor de la IL23R rs10889677 se localiza en el exón 3'UTR, con un cambio la Cisteína por Adenina en la posición del cromosoma 1:67,259,437 (GRCh.p12) (70). Ver Figura 9 y Figura 10.

Probablemente causa la sobreexpresión del receptor, aumentando la estabilidad del mRNA, mRNA localización, y la eficacia de la traducción. Este cambio puede promover la línea

de linfocitos Th17 pro-inflamatorios, y confiere riesgo tanto para paciente con EII y otras enfermedades autoinmune (5)(67). De igual manera, se ha demostrado que el efecto del SNPs IL23R rs10889677 es inducir la pérdida del microRNA regulador aumentando los niveles del mRNA IL23R, con el consecuente incremento de la producción de la proteína, generando una desregulación en la señalización de la IL23 (71) .

Diferentes polimorfismos genéticos de la IL23R han sido identificados como factor de riesgo de susceptibilidad para el desarrollo tanto de enfermedades autoinmune, como para la enfermedad inflamatoria intestinal (CUC y EC), con una amplia variabilidad. ⁽⁴³⁾(67) (72) (73)(74) Además, esta susceptibilidad no se distribuye globalmente y se han identificado diferencias significativas entre las diversas etnias poblacionales, los caucásicos, africanos y asiáticos entre otros, como lo expondremos a continuación.

Por ejemplo, en una población de pacientes con CUC investigada, de ancestría europea, encontraron que el IL23R rs10889677 tiene una presencia significativa con una $P = 1,3 \times 10^{-8}$, y un OR = 1,29 (75) ; un meta-análisis realizado por Liu et al (76), similarmente evidencian que el SNPs IL23R rs 10889677 confiere susceptibilidad para el desarrollo de la CUC en pacientes con ancestría europea, al compararse con controles, con un OR de 1.29 y un p-value <.05. Así mismo, en España analizaron siete polimorfismo de la IL23R en pacientes con EII, entre ellos el rs1089677 junto con el rs1004819, rs7517847, rs10489629, rs11209026, rs1343151 and rs1495965; y se evidenció una diferencia significativa entre los casos y controles, pero la asociación más fuerte fue reportada con el SNPs IL23R rs10489629 (77).

Peng et al realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis, en el cual incluyeron 9 estudios (3265 casos y 4638 controles), estableciendo la asociación de susceptibilidad del SNPs IL23R rs 10889677 en pacientes con CUC mostrando para el rs 10889677 y el rs 2201841, significancia estadística de asociación al compararse con los controles en los pacientes de ancestría europea más no en los de ancestría asiática (46).

Sin embargo, esta susceptibilidad genética del SNPs IL23R rs 10889677 no fue relevante en pacientes con CUC en la población China (78); al igual que otros SNPs de la IL23R (rs11209026, p.Arg381Gln; rs41313262 p.Val362Ile and rs11465797 p.Thr175Asn) analizados por otros investigadores en China (79). En Irán (80) , en pacientes con diagnóstico de CUC, evaluaron ocho SNPs de la IL23R, mediante la técnica de genotipificación de PCR tiempo real, entre ellos el rs10889677, y tampoco evidenciaron una susceptibilidad significativa de este SNPs para el desarrollo de la CUC ; empero, otro SNPs diferente al estudiado por nosotros, el rs1343151, si se reportó significativo en estos pacientes con CUC(80).

Es importante destacar con respecto a la enfermedad de Crohn, un metaanálisis confirma la susceptibilidad que confiere el SNPs IL23R rs 10889677 para el desarrollo de la patología en pacientes de origen caucásico, con una $P < 0,001$; (OR = 1,393, 95% CI = 1,328 ~ 1,461); mas no en los pacientes con EC de origen asiáticos(72). Entre tanto, Okazaki et al (81) en Canadá, el IL23R rs 10889677 también se asoció con un riesgo de susceptibilidad para enfermedad de Crohn (OR 2.47, 95% CI [1.70 –3.57]); hallazgo similar al reportado en pacientes húngaros con enfermedad de Crohn donde se confirmó esta misma asociación. (5) .

Otro relevante metaanálisis en pacientes con enfermedad de Crhon, confirma la susceptibilidad que confiere el SNPs IL23R rs 10889677 para el desarrollo de la patología en pacientes de origen caucásico, mas no en los pacientes con EC de origen asiáticos (72) . En pacientes con enfermedad de Crhon afroamericanos que viven en Europa, el análisis de cinco SNP genotipados de la IL23R, tampoco fue relevante para el rs 10889677 y sugirió una asociación solo para los alelos variantes en SNP rs2201841 con significancia estadística (82).

Contamos con pocos estudios de polimorfismo genético realizados en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria de origen Latinoamericano. En Brasil (83), se llevó a cabo un estudio en pacientes con enfermedad de Crhon , y ellos investigaron la contribución de los loci CARD15, IL23R y ATG16L en esta patología, estableciendo una asociación significativa con los dos primeros loci como factor de riesgo para su desarrollo; destacando que con respecto a los SNPs de la IL23R reportados se encuentra el rs1088967 junto con otros como el rs1004819, rs11209026. (83). Por el contrario, Damas et al (1) en su investigación realizada en pacientes hispanos y comparado con blancos no hispanos, en el Sur de Florida, mediante la técnica de inmunochip, incluido el polimorfismo del SNPs IL23 R rs 10889677, no estableció una relación de asociación del SNPs como factor de riesgo para la EII. Estos mismos resultados fueron reportados en Puerto Rico (84), por estudios genéticos por GWAS e inmunochip en pacientes con EII , donde tampoco se evidenció una asociación significativa del SNP IL23R rs10889677; sin embargo en ambos estudios informaron una asociación significativa con otro SNPs diferente al estudiado por nosotros (1) (84) .

Se ha planteado que la asociación de los polimorfismos genéticos, no solamente confieren riesgo de susceptibilidad o protección para el inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal, sino también como posible factor que influye en el amplio fenotipo clínico de la patología como en su tratamiento.

En este sentido, Fisher et al (85) , evaluaron 136 pacientes caucásicos con diagnóstico de CUC de acuerdo al fenotipo , 7 SNPs del IL23R (rs11209026, rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs7517847, rs10489629, rs7530511) por PCR_RFLP ; mostraron que tres SNPs tuvieron significancia clínica: El rs2201841 se asoció con mayor extensión colónica de la enfermedad ($P = 0,0084$), mayor requerimiento de cirugías ($P = 0,0348$) y factor de riesgo para la deficiencia de hierro $P = 0,0388$, OR = 6,1837; el rs10889677 se asoció con mayor necesidad de cirugía ($P = 0,0347$, OR = 8,0) y mayor tratamiento con azatioprina ($P = 0,0116$, OR = 6,1707); mientras que el rs10489629 con significancia de una $P = 0,0405$ se asoció con mayor extensión de la enfermedad y más riesgo de pérdida de peso ($P = 0,0169$), pero con un OR = 0,3394 no relevante. En este estudio se identificó un SNPs protector de diarrea severa el rs 7517847 ($P = 0,0078$) (85) .

Igualmente, en otro estudio realizado en pacientes con CUC se asoció la presencia del SNPs IL23R *rs 10889677* con una menor respuesta al tratamiento convencional (5 ASA) y a los corticoides pero con mayor probabilidad de responder a la azatioprina; cabe anotar que en este estudio se evaluó la presencia SNPs en mención, como factor predictor de respuesta a la terapia con biológico (Infiximab), sin observarse una asociación significativa (86).

La respuesta terapéutica de los pacientes es variable, por ejemplo, solamente el 30% responde al tratamiento con Anti TNF y se ha relacionado con variantes genéticas como los SNPs de la IL23R (*rs1004819*, *rs10889677*, and *rs11209032*); el genotipo GG del SNPs *rs2201841* y el genotipo CC del SNPs *rs1495965* se asoció con una mejor y temprana respuesta al biológico Anti TNF (Infliximab) (87). Estos mismos hallazgos son confirmados, e incluyen la mayoría de los genes asociados con la vía Th17 y entre ellos el IL23R con la respuesta a los fármacos anti-TNF en pacientes con EII (88).

Por este motivo es relevante realizar los estudios de polimorfismo genético de la IL23R, el *rs 10889677*, en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en nuestra región y en Colombia.

4.9 Escalada terapéutica de la EII.

El tratamiento en EII se establece de acuerdo al grado de compromiso de la enfermedad realizándose en forma escalonada y refleja la severidad de la patología. Se puede escalar de la siguiente manera:

- 1) **Salicilatos orales y tratamiento local**
(Enemas, supositorios de salicilatos y/o corticoides).
- 2) **Inmunomoduladores y/o corticoide orales.**
- 3) **Tratamiento con biológicos con o sin Inmuno-modulador**
(Anti TNF, Anti integrinas, Anti IL23).
- 4) **Cirugía:** En CUC se realiza colectomías totales.



Figura 11. Escalada terapéutica.

Tomado de: Dolz, Carles. "Terapéutica biológica en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa." Medicina balear 23.3 (2008): 19-23

El escalonamiento se realiza de acuerdo a la extensión y severidad de la enfermedad en relación al grado de inflamación de la mucosa, la actividad clínica y la respuesta terapéutica. Por lo tanto, si la patología es de comportamiento leve requiere tratamiento local y salicilatos, las moderadas necesitara de inmuno-moduladores y/o corticoides orales y las de curso severo ameritan tratamiento con biológicos y en algunas oportunidades cirugía. Dentro de los inmunomoduladores están la azatioprina y el metrotexato.

6. METODOLOGIA.

6.1. Diseño

Estudio observacional transversal retrospectivo con enfoque analítico

6.2. Población de Estudio

6.2.1. Población Diana

Los pacientes con diagnóstico de EII (CUC o EC) en la ciudad de Barranquilla, Colombia.

6.2.2. Población de accesible

Pacientes con diagnóstico EII (CUC y EC) que consultan Gastroenterología en la ciudad de Barranquilla, Colombia.

6.2.3. Población elegible

Pacientes con diagnóstico de EII (CUC Y EC) diagnóstico que consultan a Gastroenterología en la ciudad de Barranquilla, Colombia y que cumplan con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

6.3. Criterios de inclusión.

- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de EII (CUC ó EC) con los criterios clínicos (diarrea crónica, dolor abdominal.) endoscópicos, (evaluación del grado de inflamación de la mucosa del intestino) y patológicos (inflamación crónica en la histología) establecidos.
- Pacientes con diagnóstico de EII (CUC ó EC) mayor o igual a 6 meses.

6.4. Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de VIH, por ser una patología que frecuentemente se asocia a colitis de etiología infecciosa y puede generar confusión en la certeza del diagnóstico de la EII.

6.5. Muestra.

Por tener nuestro trabajo investigativo un enfoque analítico, se calculó el tamaño de la muestra con una prevalencia del alelo de menor frecuencia A del SNP IL23R rs 10889677 de 0,36 reportado previamente en pacientes con EII por estudio de meta-análisis (75), con un IC 95%, poder estadístico 80 con un nivel de significancia de 0.05 con alternativa a dos. Se obtiene un cálculo de 61 participantes para cada grupo.

Dado que es un estudio de corte transversal, de corte analítico se realizó la comparación entre los participantes con enfermedad y sin enfermedad inflamatoria intestinal que cumplan con los criterios establecidos.

En el estudio se incluyeron inicialmente 99 participantes: 50 participantes con enfermedad y 49 participantes sin enfermedad que cumplían con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los participantes recibieron la información del estudio y su aceptación está respaldado por un consentimiento informado debidamente diligenciado y firmado (Ver anexo). La información demográfica y datos clínicos fueron tomados de la historia clínica entregada por el paciente. Finalmente, para el análisis genético se estudiaron 89 participantes: 45 con la enfermedad inflamatoria intestinal y 44 sin la enfermedad. El poder estadístico de este estudio fue calculado con R studio y es del 51,59 %

6.6. Variables.

6.6.1. Variables socio-demográficas y epidemiológicas.

Edad, sexo, antecedente personal de apendicetomía, consumo de cigarrillo y antecedente familiar de primer grado de enfermedad inflamatoria intestinal.

6.6.2. Variables clínicas.

Enfermedad inflamatoria, intestinal, Colitis ulcerativa crónica y su extensión (proctitis, izquierda y pancolitis; Enfermedad de Crohn con su localización, escalada terapéutica en el manejo de la enfermedad inflamatoria, intestinal y edad de presentación de la patología.

6.6.3. Variables genéticas.

Polimorfismo IL23R, rs10889677.(Genotipos CC,CA,AA).

6.7. Recolección de la información

La recolección de la información de las variables sociodemográficas y clínicas se tomó de la Historia Clínica de los sujetos de estudio, previa invitación a participar en el estudio al momento de asistir a consulta por Gastroenterología-Endoscopia y se firmó el consentimiento informado en caso de quedar incluido en el estudio. La organización de la información se llevó a cabo teniendo en cuenta las Buenas Prácticas Clínicas de Investigación con énfasis en la confidencialidad de la información en ese mismo momento se verificó el estatus como participante con enfermedad o sin enfermedad, y con previo consentimiento informado avalado por el comité de ética de la Universidad Del Norte No. 162 y 198 (adenda) y el análisis estadístico se realizó con el programa R.

En los casos en que en la recolección de los datos en la historia clínica no se logró encontrar algún ítem demográfico, éste se indagó con el sujeto participante.

Participante con la enfermedad se definió como aquellos sujetos que han sido diagnosticado con enfermedad inflamatoria intestinal que cumplieron con los criterios de inclusión y no tengan los de exclusión.

Participante sin la enfermedad se definió como aquellos sujetos que no presentan la patología en estudio de esta investigación.

De acuerdo a la resolución 8430 este es un estudio categorizado con riesgo mayor que el mínimo dado que se tomarán muestras biológicas directas en los sujetos de investigación.

6.7.1. Toma de muestra de sangre periférica

Se realizó una toma de muestra de sangre periférica por medio de punción venosa, en área ante cubital, donde se extrajo un tubo con EDTA (tapa lila), las muestras fueron procesadas según protocolos desarrollados y adaptados para el actual proyecto. Para garantizar la alta calidad de las muestras recolectadas fueron almacenadas muestras la sangre total y DNA.

6.7.2. Almacenamiento.

Una vez extraída las muestras se refrigeraron por 24- 48 horas y se procedió a la extracción del DNA y posteriormente para su análisis de genotipificación y almacena el DNA a -4°C.

6.8. Extracción de ADN.

Se utilizó el Mini kit de ADN en sangre E.Z.N.A.® - y se siguió el siguiente Protocolo de sangre optimizado para el uso con muestras de sangre fresca o congelada (89).

6.8.1. *Materiales y equipos*

- Microcentrífuga de mesa Eppendorf 5417C.
- Tubos de microcentrífuga de 2 ml sin nucleasas
- Incubadora para 65 ° C con vórtex
- Vortexer
- 100% etanol
- 100% de isopropanol

Antes de iniciar:

- Preparar el tampón HBC debe diluirse con 100% de isopropanol y el tampón de lavado de ADN debe diluirse con etanol al 100% antes de su uso según las instrucciones del Mini kit de ADN en sangre E.Z.N.A.®
- Ajuste la incubadora a 65 ° C
- Calentar el tampón de elución a 65 ° C.

6.8.2. *Protocolo.*

El protocolo de extracción de DNa se realizó mediante instructivo del kit E.Z.N.A . (89)
Se transfirió la muestra a un tubo de micro centrífuga estéril el volumen de 250 µL de sangre total, agregándose 25 µL de solución de proteasa OB y 250 µL de tampón BL mezclando con vórtice a la velocidad máxima para 15 segundos. Se incubó a 65 ° C durante 10 minutos. Posteriormente, se agregó 260 µL de etanol al 100% mezclándose en vórtice a la velocidad máxima durante 20 segundo y se centrifuga. Se transfirió toda la muestra a la mini columna de ADN HiBind® en un tubo de recolección de 2 ml, centrifugándose a 12,000 rpm durante 1 minuto. Se desechó el filtrado y el tubo de recogida. Se insertó la mini columna de ADN HiBind® en un nuevo tubo de recolección de 2 ml y se añadió 500 µL de HBC Buffer. Nuevamente se centrifugó a 12,000 rpm durante 1 minuto. Se desechó el filtrado y se reutilizó el tubo de recolección. Finalmente, se agregó 700 µL de tampón de lavado de ADN centrifugándose a 12,000 rpm durante 1 minuto, desechándose el filtrado y reutilizando el tubo de recogida, repitiéndose este paso dos veces. se centrifugó la mini columna vacía de ADN de HiBind® a la velocidad máxima (12,000 rpm) para 2 minutos para secar la matriz de la columna. Por último, se transfirió la mini columna de ADN HiBind® a una microcentrífuga de 2 ml sin nucleasas y se añadió 100 µl de tampón de elución calentado a 65 ° C, reposó por 5 minutos. Se Centrifugó a 12,000 rpm durante 1

minuto, repitiéndose la elución añadiéndose 50 µl de tampón de elución, descartándose la minicolumna. Antes de su almacenamiento se cuantificó cada muestra de ADN la concentración (nano gramos) promedio fue de 31 ng; y la pureza promedio fue de 1.89

6.8.3. PCR-REAL TIME

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real es una técnica moderna, altamente sensible y precisa capaz de monitorear el progreso de la PCR a medida que ocurre y no al final. En la PCR en tiempo real (qPCR), se amplifica y se cuantifica al simultáneamente. Cuanto mayor es el número de copias iniciales de la diana de ácido nucleico, antes se observa un aumento significativo en la fluorescencia. Análisis Genético se procederá al análisis de frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo estudiado en nuestra población. Se utilizó: TaqMan SNP Genotyping Assay 40x (vial 300rxn) rs 10889677 IL23R humana, polimorfismo A/C con la secuencia VIC/FAM TTTAATTTTAGCCATTCTTCTGCCT[A/C] ATTTCTTAAAATTAGAGAATTAAGG; y la TaqMan Universal Master Mix II withung, 100rxn/2° vial / 1 ml Applied Biosystems

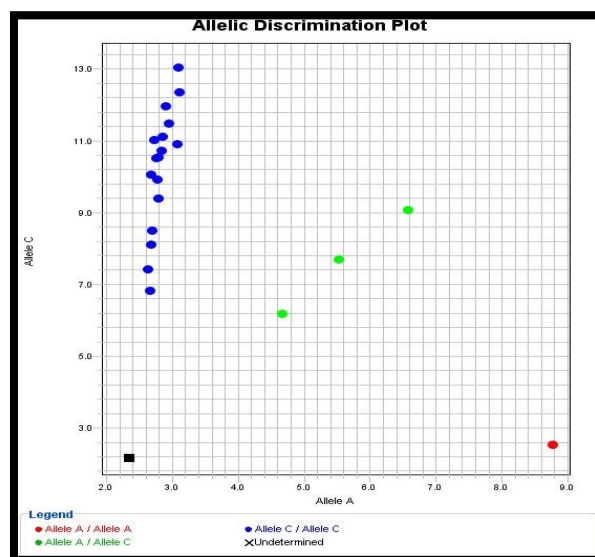


Figura 12. Discriminación alélica

La estandarización de la técnica está en proceso y se realiza con el TaqMan® SNP Genotyping Assays según la guía de uso y con el Applied Biosystems™ Real-Time PCR system.

Se escogió el ADN húmedo, el ADN disuelto en tampón agua y se utilizó como componente en la reacción final.

En la Figura 12, se observa un ejemplo del resultado de una corrida de varias muestras, en donde se muestra como el programa grafica los resultados de acuerdo al fenotipo A eje X, con homocigoto AA (color Rojo) y fenotipo C eje de las Y, homocigoto CC (Color azul). Los resultados en la mitad del diagrama hacen referencia a los tipos heterocigotos AC (en verde). El control negativo está representado en negro. (Ver Figura 12).

El protocolo estandarizado para este estudio para genotipificación del polimorfismo fue el siguiente:

1. Diluimos el genotipo de SNP TaqMan® 40X para una solución de stock de trabajo 20X "Diluir, luego dispensar alícuotas de TaqMan® SNP Genotyping Assays
2. Previo a la corrida de la PCR se centrifuga brevemente en vórtice del ADN húmedo, los tubos brevemente y se mezcla maestra de genotipos TaqMan® girando el tubo.
3. Se preparó la mezcla de reacción según protocolo indicado por TaqMan® SNP Genotyping Assays para ADN húmedo de la siguiente manera por cada pozo de 20 U l la reacción: 2X TaqMan Master Mix (8 ul), 20x ensayo WorkingStock (1.00 ul), agua 7 U l para un total de volumen recomendado de 16 ul, más 10% de excedente y se agitó brevemente y se centrifugó. Se preparó por cada corrida la mezcla de reacción según el número de muestras para correr.
4. Para cada reacción la concentración de ADN se colocó entre 5-10 ng por tubo o pozo. Las muestras de ADN con concentración entre 10 y 70 se tomó 1.4ml, las muestras de DNA por encima de 70 se diluyeron para alcanzar las concentraciones indicadas. Por el contrario, las muestras por debajo de 10 se aumentó el volumen. Se mantuvo cantidades similares durante el ensayo.
5. Se agregó el volumen apropiado de la mezcla de reacción a cada pocillo de la placa de reacción, constituido por: mezcla de reacción 17 ul y DNA 1,4 ml por tubos UL.
6. Se incluyó el control negativo, reemplazándose el DNA por agua al mismo volumen de 1,4U l .
7. Realizamos el sellamiento con película adhesiva o con tapas sellantes según el caso ya sea pozos o tubos.
8. Se programó el instrumento de acuerdo a protocolo del proveedor así: a. Activación de Polimerasa a una temperatura de 95° por 10 minutos de ciclos mantenidos; desnaturalización a 5° por 15 segundos, , alternados con recocido/50 extensión a 60° por 1 minuto por 40 ciclos.
9. Se seleccionó el ciclado térmico en modo estándar con Mezcla maestra de genotipado TaqMan®.
10. Posteriormente, se ingresó el volumen de la reacción de 20 ul.
11. Finalmente se inicia el proceso de genotipificación.
12. El instrumento cuenta con un software del PCR en tiempo real hace una discriminación alélica automática, sin embargo, se realizó una lectura manual de las curvas de amplificación y el valor de CT. Los genotipos son identificados por colores: El homocigoto AA (VAC) es verde, el homocigoto CC (FAM) es azul y el heterocigoto CA es la combinación de ambos. El control negativo no amplifica.

POLIMORFISMO GENÉTICO DEL RECEPTOR DE LA IL23 (IL23R) RELACIONADO A ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN BARRANQUILLA COLOMBIA.

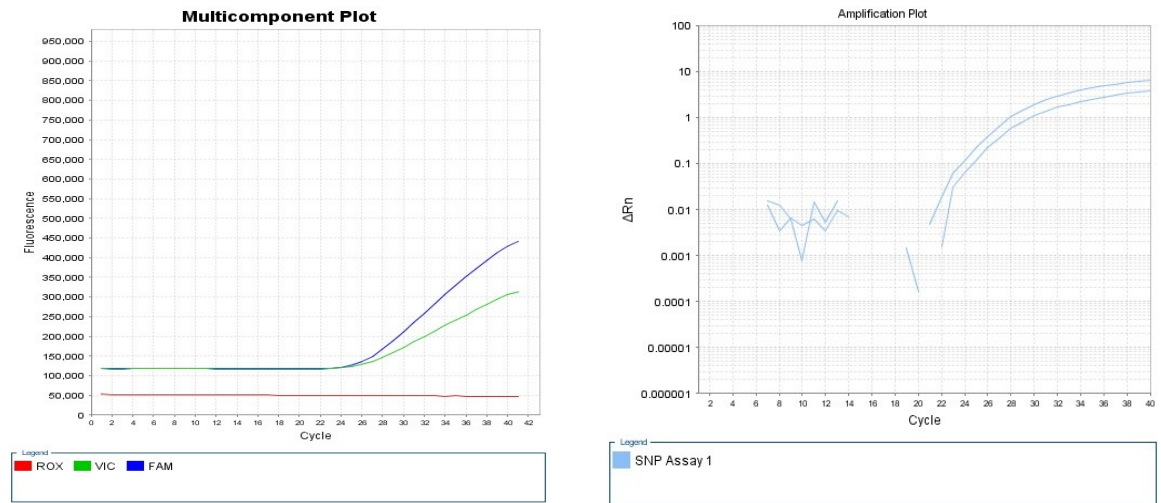


Figura 13. Heterocigoto CA.

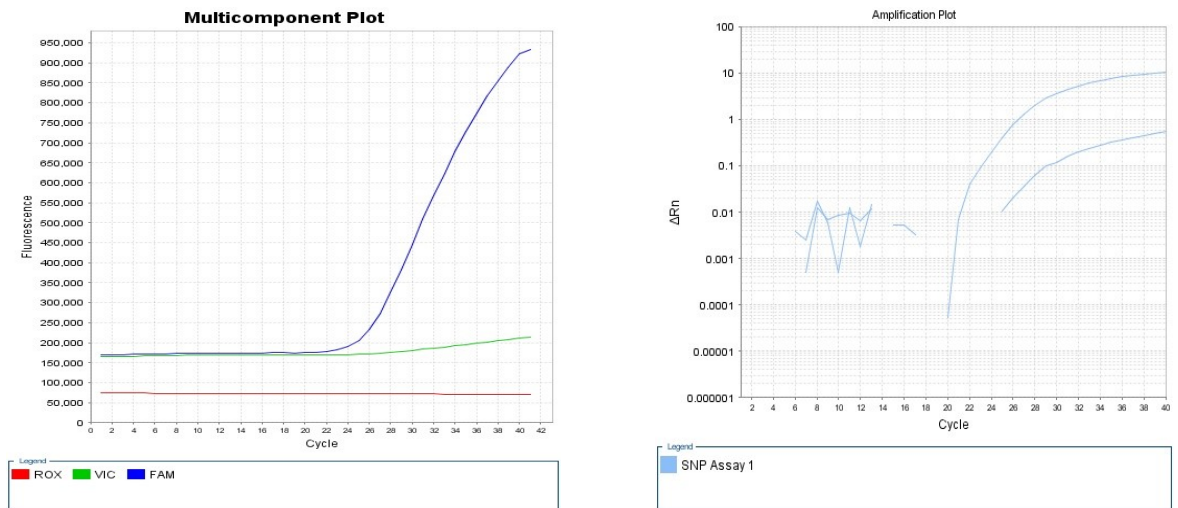


Figura 14. Homocigoto CC.

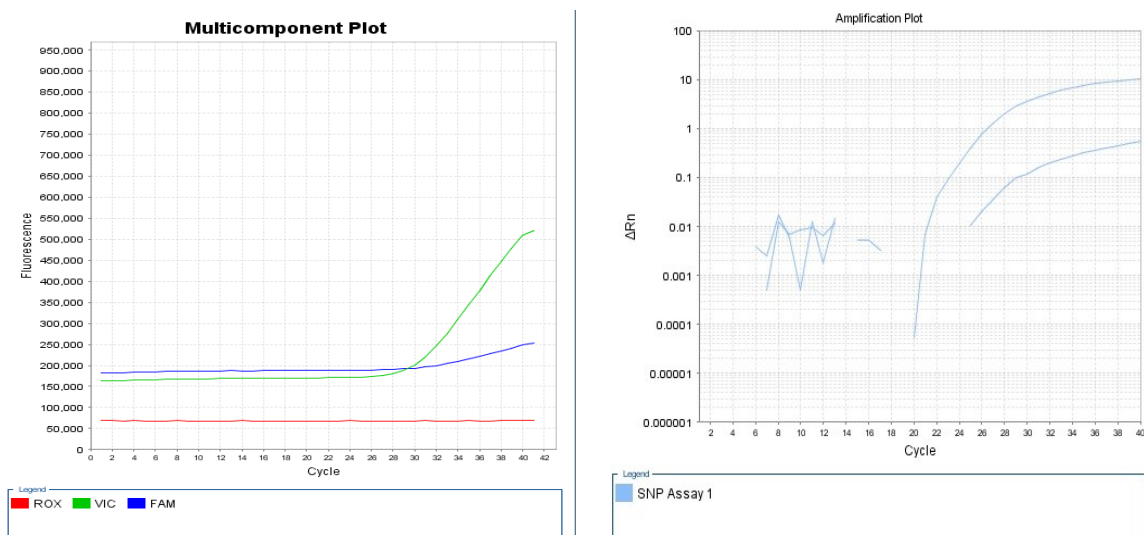


Figura 15. Homocigoto AA

6.9. Análisis estadístico

Se realizó usando el R STUDIO Versión i386 3.43 para Windows para análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de las participantes y analíticos de las variables. Las variables cuantitativas se reportaron como medianas y rango intercuartílico (*RIQ*), previa verificación de su distribución; las variables categóricas se informaron como frecuencias absolutas y relativas. Cada marcador se realizó el test de Hardy-Weinberg. Las diferencias entre los grupos (participantes con y sin la enfermedad) se analizarán mediante test de Pearson χ^2 y prueba no paramétrica de Mann-Whitney para variables categóricas y continuas respectivamente. El análisis bivariado entre grupos se realizó tablas razón de momios con estadístico respectivo. El análisis de varianza por ANOVA.

6. RESULTADOS.

Se desarrolló un estudio observacional, transversal con enfoque analítico y se incluyeron 98 participantes, 50 participantes con la enfermedad inflamatoria intestinal y 48 participantes sin la enfermedad, que cumplían con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

6.1. Caracterización demográfica y fenotípica de los participantes según la presencia de la EII (CUC y EC)

Se realizó la caracterización demográfica de los participantes en ambos grupos y la edad promedio fue de 47 años con un rango entre 20 a 75 años; la distribución de la frecuencia por sexo el 55,5% fueron hombres y el 44.4% mujeres. En relación al antecedente de apendicetomía solamente el 5.05% estaba presente. Con respecto al hábito del cigarrillo, el 79.79% de los participantes son no fumadores, 19,19% ex fumadores y solo el 1.01% eran fumadores activos. Al analizar los dos grupos en relación a las variables mencionadas, no hay diferencias significativas entre los dos grupos, mostrándose su comparabilidad. Ver Tabla 5.

<i>Tabla 5. Caracterización general de los Participantes según presencia de EII</i>					
Variables	Participantes con EII (50) 50.51%	Participantes sin EII (49) 49.49 %	Total 99	Chi Pearson	P valor (Significativo < 0,005)
Sexo Masculino	28 (56%)	27 (55.1%)	55 (55.5%)	0,008016	P=0,9284
Sexo Femenino	22(44%)	22 (44.9%)	44 (44.4%)		
Edad cronológica	47	46	47	Prueba t	p>0,05
Edad promedio de hombres	47	45.8	46	Prueba t	P<0,05
Edad promedio de mujeres	47	46.4	47	Prueba t	P<0,05
Apendicetomía	2(4.1%)	3 (6.%)	5 (5.1%)	0,2348	0,6872
Fumador activo	0 (0%)	1 (2.1)	1 (1.01%)		
No fumadores	38 (78%)	39 (81.7%)	79 (79.79%)	14765	
Ex fumador	11 (22%)	8 (16.4%)	19 (19.19%)		0,6102
Antecedente familiar EII	2 (4%)	0 (0%)	2 (2.02%)	20004	0,4988

Entre los participantes con EII incluidos (50) predomina el diagnóstico de colitis ulcerativa crónica con un 90% de frecuencia y sólo el 10 % presentan diagnóstico de enfermedad de Crohn. La edad al momento del ingreso de los participantes con EII tiene un rango entre 24 -75 años, con una media de 46,7 años, mediana de 46 años y la moda observada

fue de 53 años. Para CUC el rango es de 24-75 años, una media de 49 años y la mediana de 48 años; mientras que para los participantes con EC el rango de edad es 26-48 años, con una media de 36 años y una mediana de 41 años. Ver Tabla 6.

Tabla 6. Caracterización demográfica y clínica de los participantes con EII: CUC y EC					
Características demográfica y clínicas.	CUC : 45 (90%)	EC 5 (10%)	Total 50 (%)	Chi Cuadrado Pearson	P valor (Sig. <0,05)
Sexo Masculino	25 (55.6)	3	28 (56)	0,036075	1
Sexo Femenino	20 (44.4)	2	22 (44)		
Edad cronológica	49	36	46.7	P de Student	>.05
Edad promedio de hombres	49	30	39,5	P de Student	>.05
Edad promedio de mujeres	49	45	47		
Apendicetomía	1 (2.3)	1	2 (4)	3,7	0,206
No fumadores	35 (77.8)	4	39(78)	0,01	1
Ex fumador	10 (22.3)	1	11 (22)		
Fumador activo	0	0	0 (0)		
Antecedente familiar de EII	1(2.3)	1	2 (4)	3,7	0,1874
Corticoides y/o salicilatos local	28 (62.3)	2	30(60)	1.567	0,5662
Corticoides oral y/o Inmunomoduladores	4 (8.9)	1	5 (10)		
Biológicos	11 (24.5)	2	13(26)		
Cirugía	2(4.5)	0	2 (4)		

Con respecto a la distribución por sexo en los participantes con EII el 55.5% son hombres, al analizar la distribución por patologías se mantiene un leve predominio en hombres en los participantes con CUC y es de 1,2:1; en EC esta diferencia se incrementa a 1,5:1, pero al realizar el análisis estadístico respectivo no fue significativo. Solamente el 4 % tiene el antecedente personal de apendicetomía y uno de los participantes presenta CUC y el otro EC, sin significancia estadística.

En relación al hábito de fumar en los participantes con EII el 78 % son no fumadores, el 22% son ex fumadores y ninguno de los participantes con EII eran fumadores activos. Sin embargo, entre los diagnosticados con CUC la frecuencia de exfumadores fue de 22.2% y en EC del 20% sin significancia estadística.

6.2. Caracterización fenotípica por extensión de los participantes con colitis ulcerativa crónica.

Con respecto a la a la extensión de la colitis ulcerativa crónica, la distribución de la frecuencia es para proctitis el 40%, colitis izquierda el 20% y para colitis extensa o pancolitis el 40%, siendo esta última el fenotipo más severo. No se observó diferencia significativa en relación al sexo en los diferentes fenotipos, con chi cuadrado con un 1 grado de libertad de 2.45 y un P value= 0,293758, no significativo. Ver Figura 16a y 16 b. (Tabla 22 en anexos).

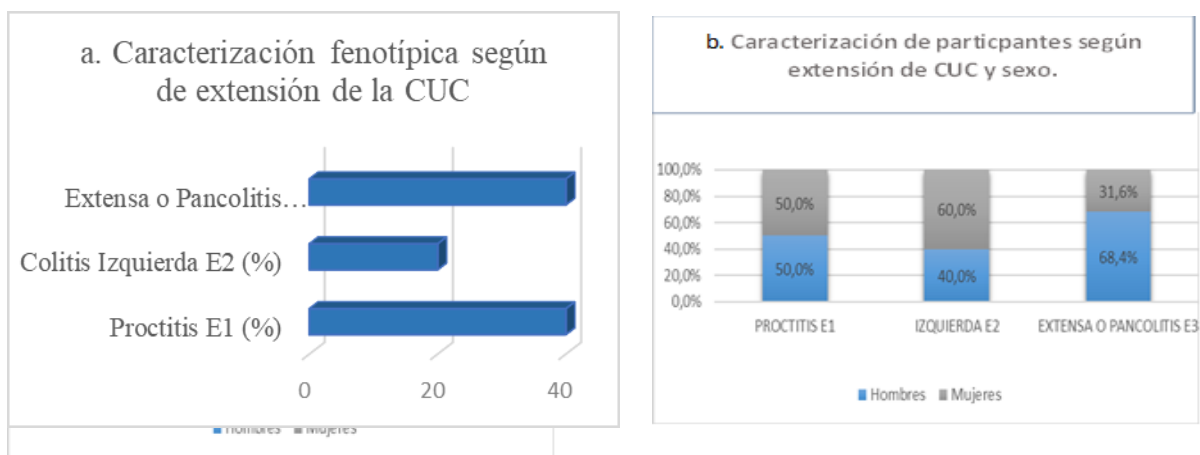


Figura 16. a. Caracterización fenotípica por extensión de CUC. b. Caracterización de extensión de CUC por sexo.

6.3. Caracterización fenotípica por escalada terapéutica de los participantes con CUC.

En este grupo de participantes la escalada terapéutica la distribución de la frecuencia es salicilato oral y/o local y/o corticoides locales es del 62,2%, con inmuno-modulador y/o corticoides orales el 8.8%, biológico el 25% y recibieron cirugía de colectomía total el .4%. Ver Figura 17 (Tabla 23 en anexos).

Teniendo en cuenta la distribución de la escalada terapéutica, en relación con la extensión endoscópica inflamatoria en los participantes con CUC, se observa que son manejados con salicilato oral y/o tratamiento local el 100% de las proctitis y solamente el 21% de las pancolitis; con corticoide oral y/o inmunomodulador el 10% de las colitis izquierda y el 16 % de las pancolitis; reciben tratamiento con biológico principalmente el 53% de los participantes con fenotipo CUC de pancolitis que corresponde a la expresión más severa de la patología., Por el contrario, en el grupo con CUC extensa o pan-colitis solamente el 21% recibe salicilatos o tratamiento local. Requirieron tratamiento quirúrgico el 10% de las CUC con pancolitis. Ver Figura 17.

Al analizar la probabilidad de prescripción de biológicos en todos los participantes con EII y con CUC el OR = 0,523 con un 95%IC (0.0523- 7.038) y p value =0,6025, no se observó diferencia significativa y el intervalo incluye el 1. En el análisis estratificado se observa entre los participantes con CUC con pancolitis un OR= 40 95%IC (4,25-376,446) p-value 0,00006474 significativo, tiene 40 veces más posibilidad de tener el factor pancolitis en las personas que reciben el biológico. Analizando la proctitis que es la de menor severidad según la literatura se encontró OR= 0,025 95%IC (0.0027-0.2353) P value 0.00006474, podemos decir que este factor lo protegió en un 97.5% para el manejo con biológico.

La indicación de tratamiento quirúrgico (colectomía total) en participantes con CUC todos pertenecen al fenotipo extensa o pan-colitis. Al estratificar, se observa en el fenotipo de pancolitis el OR aumenta a con un OR de 3,17 95% IC (0,26-37.78) p value= 0.37606, pero continúa no significativo. Ver Tabla 7.

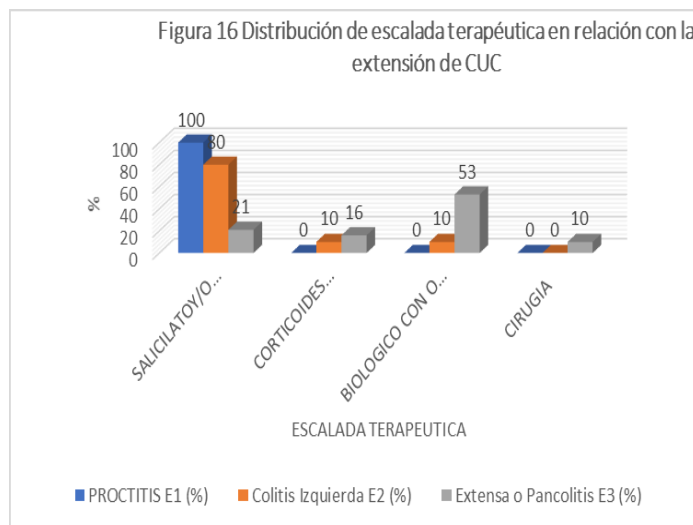


Figura 17. Distribución de escalada terapéutica en relación con extensión de CUC.

Tabla 7. Odd ratio de la escalada terapéutica según fenotipo de los participantes con CUC			
	ODD RATIO	95% IC	P VALUE <.05 SIGNIFICATIVO
Tratamiento con salicilatos y/ tratamiento local en CUC con pancolitis.	0.0256	0.041-0.1593	0.00000522270**
Tratamiento con salicilatos y/0 tratamiento local en CUC sin pancolitis.	39	6.26-242.31	0.00000522282**
Tratamiento con biológico en EII con CUC	0.523	0.0523- 7.03	0.6025
Tratamiento con biológico en CUC con pancolitis.	40	4.25-376.446	0.00006474**
Tratamiento con biológico en CUC sin pancolitis	0.025	0.0027-0.2353	0.00006474**
Tratamiento de cirugía en CUC con pancolitis.	3	0.25-3.9902	0.37606
Tratamiento de cirugía en CUC sin pancolitis.	0.33	0.0278-0.2353	0.3760

6.4. Caracterización fenotípica de los participantes con Enfermedad de Crohn.

En el grupo de los participantes con la enfermedad de Crohn fue solamente el 10% de los pacientes tiene diagnóstico de EC. El comportamiento por extensión se distribuyó 40% ileal como íleo-colónica y un 20% colónica.

En relación a la escalada terapéutica al momento de recolectar la información el 40% reciben corticoides orales y/o inmuno- modulador y el 40% están con tratamiento biológico con o sin inmuno-moduladores. Al analizar el Odd Ratio de uso de biológicos en participantes con EC comparado entre todos los participantes con EII es OR=2,06 con 95% IC (0,3039-13,97), observamos que el intervalo de confianza contiene el 1 y el p- value es de 0,59, no significativo.

6.5. Distribución por edad de inicio de la enfermedad de presentación de los participantes con EII: CUC y EC.

En cuanto a la edad del diagnóstico de la EII oscila entre los 17 a 68 años, con una mediana de 39.5 años con DS de +/- 13.47 (25.83-52.77). El 1er IQ es de 28.75 años de edad y el 3er IQ es de 48 años. Solamente el 10 % debutó a partir de => 65años. Ver Figura 18.

Para los participantes con diagnóstico de CUC en relación a la edad del diagnóstico oscila entre 21 y 68 años con una mediana de 39.5 años y una media de 39.3 años con 1DS de ± 13.47 con un IC 95% (26.71 – 53.69). La distribución intercuartílica se observa en el 1er IQ es =19.5 años y en el 3er IQ= 47.25 años. Solamente un 10 % se encontró en edades mayores o igual a 65años.

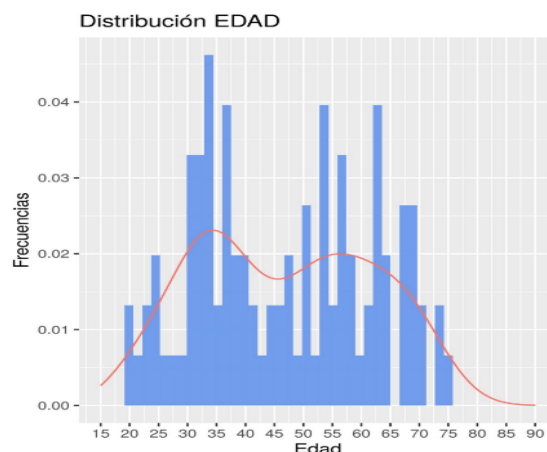


Figura 18. Distribución de edad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Se evaluó si la edad de inicio impacta en el fenotipo de extensión de los participantes con CUC, por análisis estadístico de ANOVA, previamente se evaluaron los supuestos de linealidad, independencia, normalidad e igualdad de varianza; observándose un P valor de 0,593 provisto por el estadístico F, este valor de p no fue significativo. Ver Tabla 8.

Tabla 8. Distribución de edad de inicio de CUC por extensión de CUC y de la EC.					
Estadística descriptiva	EII (n=50)	CUC: Proctitis E1 (n=16)	CUC: Izquierda E2 (n=9)	CUC: Pancolitis E3 (n=18)	EC (n=5)
Rango	17-68	17-66	18- 48	21- 68	25-40
Mediana	39.5	40	40	39.5	30.5
Media	39.3	41.8	36.33	40.22	30
DS	13.47	15.44	9.84	13.49	6.08
Intervalo	25.83-52.77	26.36 -57.24	26.49- 46.17	26.73- 66.71	23.92-36.08
1 IQ	28.75	28.25	30	27.75	25.25
3IQ	48	55.75	44.5	47.25	36
Varianza	181.44	247.89	97	182.18	37
Coef. de varianza	40	40	30	40	20

Al analizar la distribución del a edad de inicio por el fenotipo de CUC con pancolitis y el uso de biológicos observamos que las pancolitis se presenta en un rango entre los 22-68 años con una media de 42,7 y una DS ± 13.8 (28,9-56,5) y el 1er IQ 34 años y el 3er percentil es de 54,75 años con una varianza 191.34.

La edad de inicio por de EC el rango es de 25- 40 años y la mediana es de 30.5 años, con una media de 30 años la Ds +/- 6.08 años (26.73- 66.71) y la distribución intercuartílico por edad de presentación en el 1er intercuartílico =25.25 años, 3er intercuartílico =36 años. No se registran pacientes con inicio de la enfermedad => 65años.

En comparación con las medias de la edad de inicio entre CUC y EC si se observó una diferencia significativa al aplicar la prueba T de Student nos arrojó un valor $t= 2,673$ con 95% IC (1,456- 16.49) con un p value = 0.02407 este valor fue significativo. Lo que quiere decir que la enfermedad de Crohn se inició más tempranamente.

6.6 Presencia de antecedente familiar en participantes con EII.

En esta serie el 4% de los participantes con EII tiene un antecedente familiar en primer grado con esta patología. Al realizar el análisis de razón de momios encontramos que para EC el OR es de 11.0 95%IC (0.573-211.17) mientras que para CUC fue muy inferior de 0.09 (0.0004-1,7) para ninguno de los 2 casos fue significativo.

6.7 Análisis estadístico del polimorfismo genético del receptor de la IL23R rs 10889677 en los participantes según presencia de la EII.

De los 98 participantes que ingresaron y consintieron en participar en el estudio, fueron excluidos 9 participantes (participantes con enfermedad 5 y participantes sin enfermedad 4) por problemas técnicos de las muestras como son no extracción de DNA y por no amplificación. Por consiguiente, para el análisis de genotipificación quedo conformado por: 89 participantes en total: Participantes con la enfermedad 45, y participantes sin la enfermedad 44 y se mantuvo la comparabilidad como se observa en la Tabla 9.

Se cuantificaron los genotipos del polimorfismo de la IL 23 R 10889677 en estudio por PCR en tiempo real, donde hay un cambio de Cisteína por Adenina, y el alelo de mayor frecuencia reportado es el C y el de menor frecuencia es el A.

Se realizó el Test de equilibrio de Hardy Weimberg para toda la muestra. Inicialmente se calculó la proporción alélica (génica) y la proporción genotípica esperada según equilibrio de Hardy Weimberg, posteriormente se calculó las frecuencias esperadas y por último el Chi cuadrado calculado y tabulado con un grado de libertad y nivel de significancia 0.050 α . Ver

Tabla 9. Caracterización general de los Participantes según presencia de la enfermedad inflamatoria intestinal para análisis genético.					
Variables	Participantes con enfermedad (45) %	Participantes sin enfermedad (44) %	Total 89	Chi Pearson	P valor (Significativo < 0,005)
Sexo Masculino	25	26	51	0.11365	0.736
Sexo Femenino	20	18	38		
Edad cronológica	47	46	46.5	Prueba T	>.05
Edad promedio de hombres	46	46	46	Prueba T	>.05
Edad promedio de mujeres	47	47	47	Prueba T	>.05
Apendicetomía	2	3	5	0.2364	0.6877
Fumador activo	0	1	1	1.2111	0.8106
No fumadores	35	35	70		
Ex fumador	10	8	18		
Antecedente familiar de EII	1	0	1	0.9888	1

Tabla 10, Tabla 11 y Tabla 12.

Tabla 10 .Distribución de genotipos y número de alelos				
Genotipo	CC	CA	AA	Total
Número de individuos	53	29	7	89
Número de alelo C	106	29	0	135
Número de alelo A	0	29	14	43
Total de alelos				178

Tabla 11. Test de equilibrio de frecuencias alélicas: C y A				
Frecuencia de Alelo C	135/178	0,75842697	p = Alelo C. 0,75842697	
Frecuencia de Alelo A	43/178	0,24157303	q = Alelo A. 0,24157303	

Test de Harding Weimberg:	$p^2 + pq + q^2 = 1$
$(0,75842697)^2 + (0,75842697 * 0,24157303) + 0,24157303^2$	=1

Tabla 12. Frecuencias de genotipos: Observadas y esperadas.		
Genotipos	Frecuencias observadas	Frecuencias esperadas
CC	53	51
CA	29	33
AA	7	5,19
TOTAL	89	89

Chi cuadrado calculado del Test de Hardy Weimberg.

$$X^2 = \sum (\mathbf{O-E})^2 / \mathbf{O} \quad \begin{array}{l} \mathbf{O= FRECUENCIA OBSERVADA,} \\ \mathbf{E= FRECUENCIA ESPERADA} \end{array}$$

$$X^2C = 0.3$$

Chi cuadrado tabulado del Test de Hardy Weimberg: 1 grado de libertad. Nivel de significancia = 0.050 α

$$X^2T = 3.84 \quad X^2C < X^2T \quad \text{Aceptamos } H_0$$

La diferencia del grupo en estudio no es mayor a lo esperado, por tanto, se cumple la hipótesis nula y la muestra estudiada se encuentra en equilibrio de Hardy Weimberg.

La frecuencia de los alelos C (alelo de mayor frecuencia) y del alelo A (alelo de menor frecuencia) hallada en todos los participantes del estudio fue de 0.7584 y 0.2415, respectivamente. Del mismo modo, se analizó las frecuencias alélicas teniendo en cuenta la presencia de enfermedad y el fenotipo de la patología y se observó que no hay diferencias significativas con un p value > .05 entre los diferentes grupos. Ver Tabla 13.

Tabla 13. Frecuencia de alelos en los participantes del estudio según presencia de EII y su fenotipo													
		Participantes con EII									Participantes sin EII		
		CUC			EC			TOTAL					
IL23R	ALELO	N	%	Fr.	N	%	Fr.	N	%	Fr.	n	%	Fr.
rs10889677	C	66	78.57	1	5	83.3	1	71	78.8	1	64	77.10	1
	A	18	21.4	0	1	16.6	0	19	21.1	0	19	22.89	0
	Total	84			6			90			83		

Alelos vs Participantes sin/con EII $X^2 = 0.0799$ *p value* 0.77749

Alelos vs fenotipo de EII $X^2 = 0.0762$ *p value* 0.78449

El análisis del OR para estimar la relación de alelo A entre los participantes según la presencia de EII es del 0.9014 IC 95% (0.4387-1.852) con un *p value* 0,8548, no significativo. Con respecto a la distribución de las frecuencias de los genotipos (CC, CA, AA) en los participantes del estudio observada fue para el CC 59.6%, CA 32.6% y AA 7.9%.

Posteriormente, se realizó un análisis estratificado entre los participantes según la presencia de enfermedad y según fenotipo de la patología como se muestra en la Tabla 26 en anexos.

Consecutivamente, para evaluar si hay diferencia significativa de la distribución de los genotipos (CC, CA, AA) entre los participantes según la presencia de la enfermedad, se aplicó el test de Mann Whitney para pruebas no paramétricas ordinales, con un nivel de significancia 0.05 de dos colas, arrojando un valor de $U=913$ y el valor score z es -0.62777. El *p-value* = 0.5287, fue no significativo. Por consiguiente, en esta muestra el SNP IL23R 1089677 no es mayor en los participantes con enfermedad inflamatoria intestinal con respecto a los que no padecen esta patología. Ver Tabla 14.

<i>Tabla 14. Test de Mann Whitney entre los dos grupos: nivel significancia 0.05 de dos colas</i>			
GENOTIPO	U VALOR	Z- SCORE	P VALUE
CC, CA, AA	936	-0.62777	0.5287
CC	936.5	-0.43492	0.6672
CA	975	-0.11899	0.90448
AA	921.5	0.55801	0.57548

<i>Tabla 15. Odd ratio de los diferentes genotipos entre participantes según presencia de EII</i>				
GENOTIPO	OR	IC 95%	P VALUE	X2
CC	1	0,89-1,12	1	0,2697
CA	1	1,07-1,0	1	0,232
AA	0	0,4-1,1	0	1

Adicionalmente, se estimó el Odd Ratio entre los dos grupos de participantes según la presencia de EII de la variante genotípica, para el CC OR = 1,25 IC95% (0,89-1,12); CA OR = 1.07 con IC95% (1,0-1,07); y AA el OR = 0.36 IC95% (0,36-1,1), sin significancia estadística con un p value > de .05. Ver Tabla 15.

De igual forma se analizó el OR entre los participantes con CUC y los participantes sin EII para cada genotipo y se mantuvo el p value no significativo. Ver y Tabla 16.

Posteriormente, se analizó genotipos según la extensión de la colitis ulcerativa crónica (proctitis, izquierda o pancolitis) la distribución de las frecuencias y tampoco se evidenció significancia estadística al analizarla con la prueba de Mann Whitney como se muestra en la Tabla 17. (Si la distribución es casi normal se aplica z score).

<i>Tabla 16. Odd ratio de genotipos entre participantes con CUC vs participantes sin EII</i>			
GENOTIPO	OR	IC95%	P VALUE
CC	1.2518	0.5361-2.9227	0.668
CA	1.2023	0.4128-2.4336	1
AA	0.3628	0.0665-1.9783	0.663

<i>Tabla 17. Prueba de Mann Whitney para distribución de los genotipos según fenotipo de extensión en CUC</i>				
FENOTIPO DE EXTENSION DE CUC	U	p-value	z-score	p value <.05 significativo
Proctitis vs Colitis izquierda y Pancolitis	182.5	na	0.51187.	.61006.
Pancolitis vs proctitis y Colitis izquierda	172	na	-110561	.267
Proctitis vs Pancolitis	110	80	0.8858.	.37346.

Se determinó el Odd Ratio de los diferentes genotipos en relación a la extensión de CUC (proctitis y pancolitis), y no se observó significancia estadística. Ver Tabla 18.

El uso de biológico como tratamiento en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y teniendo en cuenta que está indicado en las presentaciones más extensa con

<i>Tabla 18. Odd ratio de los diferentes genotipos CUC según la extensión para proctitis y pancolitis</i>						
GENOTIPO	Proctitis			Pancolitis		
	OR	IC95%	P VALUE	OR	IC95%	P VALUE <.05 significativo
CC	1.375	0.3674-5.1461	0.7464	24.286	0.6779-8.7008	0.292082
CA	1	0.2621- 3.815	0.729034	2.4	0.6471-8.9014	0.3214
AA	1.875	0.0169-2.0794	0.2785	13.529	0.0789- 23.19	1

mayores compromisos inflamatorio, su indicación refleja la no respuesta a la terapéutica

ubicada en los primeros escalones de la pirámide de tratamiento y mayor severidad de la patología. El OR arrojado para el genotipo CA fue 4.8 para el uso de biológico y el intervalo de confianza no contiene el 1, los participantes que presentan el factor CA tienen mayor probabilidad de usar biológico, se observa p valor menor de 0,05. Llama la atención que al analizar los genotipos con presencia del alelo A ya sea heterocigoto o homocigoto, el OR obtiene un valor superior de 5.75, con un intervalo que no contiene el 1 y con significancia estadística. Ver Tabla 19 y Figura 19.

Tabla 19. Odd ratio de cada genotipo para uso biológico en participantes con EII			
GENOTIPO	OR	IC95%	P VALUE<.05 SIGNIFICATIVO***
CC	1.875	0.1918-18.325	1
CA	4.8	1.1563-19.9252	0.035108***
AA	2.7273	0.1567-47.4634	0.061
CA+AA	5.75	1.3556-24.389	0.01823***

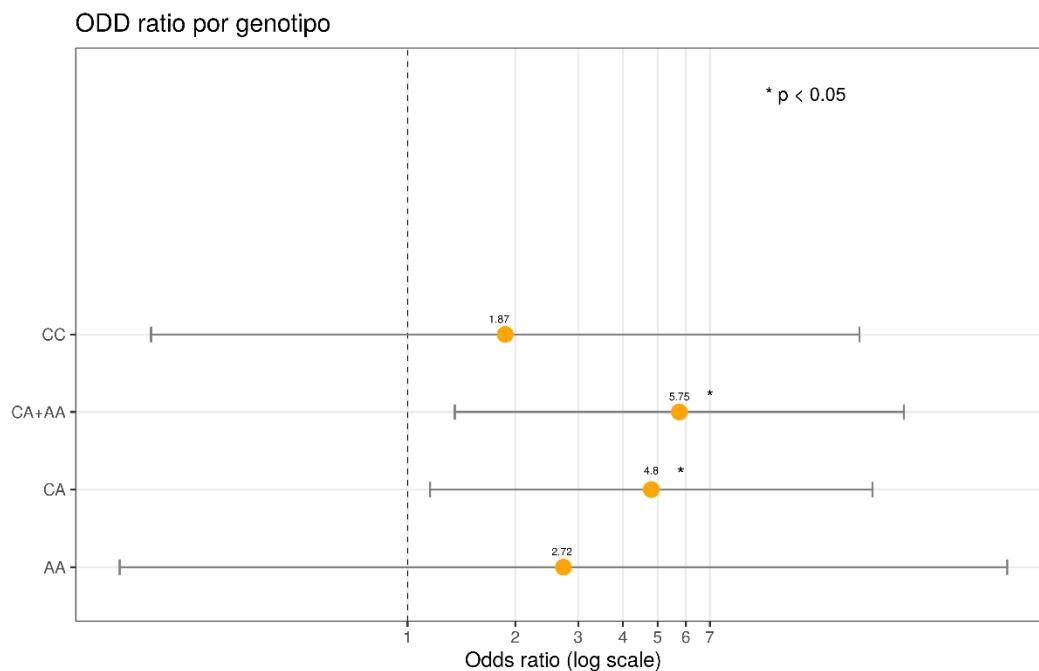


Figura 19. Odd ratio de cada genotipo para uso biológico en participantes con EII.

7. DISCUSIÓN.

Como se ha expuesto previamente, la EII tiene un comportamiento diferente según las distintas latitudes, regiones y grupos étnicos. Hasta el momento han sido publicados algunos estudios alrededor del tema en diferentes ciudades de Colombia como Medellín, Bogotá Cartagena entre otras, sin embargo, la totalidad de estudios ponderan los aspectos clínicos y no genéticos. En la ciudad de Barranquilla no se han realizado estudios concernientes a la EII. En Colombia, no se cuenta con estudios de polimorfismo genéticos con enfoque analítico, la mayoría de trabajos genéticos están referidos en poblaciones caucásicas y muy poco o nulo, en nuestra población latina.

Por ende, este es el primer estudio investigativo enfocado en la caracterización sociodemográfica clínica de esta patología en la ciudad de Barranquilla y el primero en Colombia de Polimorfismo.

7.1 Características sociodemográfica y clínica de los participantes con EII

El análisis y caracterización de EII en pacientes de la ciudad de Barranquilla, demostró que predomina el diagnóstico de CUC con una relación EC 9:1, éste dato es similar al reportado por el estudio de cobertura nacional del 2016 a través del registro SISPRO Colombia(30). Sin embargo, el más reciente estudio en nuestro país, realizado por Juliao (33) en diferentes instituciones (9 ciudades diferentes), demostró una disminución en la relación entre CUC:EC de 3:1⁽⁷⁴⁾. A nivel de Latinoamérica predomina la CUC en una relación (2,3-3,3) :1; excepto en Puerto Rico donde la EC supera al doble a la CUC. (EPI-LATAM-IBD). (26)

Esta variabilidad registrada a través del tiempo, puede ser explicada por diferentes factores multicausales, como las susceptibilidades genéticas, las modificaciones de hábitos dietéticos, microbios, ambientales y entre otros. No obstante, el sub-diagnóstico de la EC puede afectar esta relación, generado por la evaluación inadecuada del intestino delgado en pacientes con alta sospecha de esta patología.

En el comportamiento de la EII, incluyendo los fenotipos de CUC y EC, con relación al sexo, su distribución no mostró una diferencia significativa, estos resultados concuerdan con otros estudios realizados en Europa, América del Norte y Latinoamérica (Epi-latam-IBD) y otros estudios realizados en Colombia. (26) (90)(33). Sin embargo, existen excepciones como el caso de una cohorte en Dinamarca, donde en las últimas décadas, la EII predominó en las mujeres, los autores atribuyeron esto a la exposición acumulativa de estrógeno y uso de anticonceptivos orales. (91)

Con respecto a la colitis extensa o pancolitis, que es la extensión más severa de la CUC, nosotros encontramos que el 40% corresponde a este fenotipo. Siendo este porcentaje similar al estudio multicéntrico realizado por Juliao et al (33) , en Colombia que arrojó un 33.7%; al igual que otro desarrollado por Medina et al en el 2018 en Bogotá con una frecuencia del 46.4% para este fenotipo (90) . Estos datos son comparables al estudio de la revisión sistemática realizado por Shi Hy et al (92) quienes evaluaron diferentes grupos étnicos. Pero, al compararse con otras latitudes se evidencia una variabilidad en la presentación de colitis extensa o pancolitis; por ejemplo, Fumery et al (93) en una revisión sistemática (incluyo 17 cohortes de Europa , Norte América y Asia-Oceanía), la colitis extensa fue del 10 al 30% ; Shayesteh et al (94) informa para Irán un porcentaje aún más bajo de colitis extensa del 17.8%. Mientras que en el estudio EPICOM (95) , desarrollado en Europa y Australia , el porcentaje de pacientes clasificados como pancolitis es del 31% y para colitis izquierda el 42.6% .

Por los hallazgos expuesto en nuestra investigación y las previas reportadas en Colombia ⁽³¹⁾, (90), ponen en manifiesto la tendencia en los pacientes en presentar una colitis ulcerativa crónica más severa, como es su extensión tipo pancolitis, en esta zona de mundo; probablemente participan diferentes factores como son el diagnóstico tardío y tratamientos inadecuados; no obstante la variabilidad genética puede jugar un rol importante junto con los factores ambientales y el estilo de vida para influir en este comportamiento más agresivo de la patología.

7.2 Escalada terapéutica en EII (CUC y EC)

En relación a la terapéutica de los participantes con EII, el 62.2% reciben salicilatos y/o tratamiento local, el 18% reciben inmuno-modulador y/o corticoides orales, el 24% son tratados con biológicos (anti TNF, Anti integrinas). Al comparar con otros estudios epidemiológicos como el EPI-LATAM se asemejan al nuestro (salicilato 55.90% y biológicos 18.90%) (26). La cirugía está indicada en pacientes con un curso severo de a patología y estuvo presente en el 4.4% de los pacientes con EII , , similar a otros estudios de Medellín.(23)

Con respecto al tratamiento en la colitis ulcerativa crónica, la literatura señala que más de la mitad de los pacientes con CUC son manejados con salicilatos como se referenció en nuestro estudio. (26) (33) (93) Cabe resaltar, que la administración de biológicos en pacientes con CUC en la población de Barranquilla fue de 24.4% ,por encima de lo notificado por otros autores, entre ellos Fumery et al (93) en su revisión sistemática, donde solamente reciben biológico (Anti Tnf) entre el 5 al 10% y a nivel nacional informa un 18.5% de los pacientes reciben biológicos (33).

Al evaluar la probabilidad del uso de biológicos en pacientes con diagnóstico de CUC, con extensión de pancolitis, estimando el Odd Ratio, arrojo un resultado igual a 40 observándose muy elevado dicho resultado, y puede estar sobre estimado; por lo cual, se requiere nuevos estudios para determinar el verdadero tamaño del efecto.

7.3 Edad de inicio de la EII: CUC y EC

Al tener en cuenta la edad de inicio de la patología, los pacientes con CUC debutan principalmente entre la tercera y cuarta década (mediana de 40 años), solo el 10% se manifestó después de los 65 años y ninguno en edad pediátrica. Por otro lado, los pacientes diagnosticados con EC se manifiestan la enfermedad 10 años antes que la CUC.

Estos datos son comparables a las estadísticas de Asia, Hong Kong y Corea. (96). En cambio en el estudio metacéntrico realizado en Latino-América, EPI-LATAM, el promedio de edad de diagnóstico fue de 33 años tanto para CUC como para EC. (26) .

Solo hay un estudio en Colombia realizado en Bogotá donde reportan esta información y el debut fue el 40% por encima de la cuarta década y menos del 5% en edad pediátrica para ambas patologías. (90) . Se destaca que en nuestro estudio ningún paciente con enfermedad de Crohn se inició en edades pediátricas, ni en mayores de 65 años, como lo señala los estudios referidos, probablemente por el mínimo número de pacientes incluidos con este diagnóstico en nuestra investigación.

En el análisis realizado por ANOVA se evidencia que la edad de inicio no repercute o no afecta en la extensión de la CUC y está acorde a literatura (97) , contrario a los que ocurre en la enfermedad de Crohn donde si se ha establecido que un inicio más temprano de la enfermedad tiende a un comportamiento más agresivo, pero no fue evaluado en este estudio (97).

7.4 Antecedente familiar en EII

La presencia del antecedente familiar en primer grado en los pacientes con EII es del 4%. Estos hallazgos son similares a Hong Kong (98) donde el antecedente en familiares de primer grado en pacientes con EII es del 3%. En cambio, en Finlandia, reportan un porcentaje mayor de afectación en parientes en primer grado para EC de 15.6 % y para CUC 13.8 %. En un estudio desarrollado en Boston Estados Unidos entre 2005 -2016 informan el 32% de los casos con EII tenían antecedentes familiares, el 7% eran familiar de primer grado (99). Podemos observar que este porcentaje del 4% hallado por nosotros, no es muy alto con respecto a otras latitudes. En nuestra búsqueda bibliográfica este dato no es reportado en

investigaciones realizada en Latinoamérica, ni en Colombia, por lo cual sería importante tenerlo en cuenta para futuros estudios.

7.5 Análisis de genotipificación del SNPs IL23R rs 10889677 en los participantes del estudio.

Con los resultados obtenidos se ha podido confirmar la variabilidad de la EII y sus diferentes fenotipos, al compararlos con investigaciones de otras zonas del mundo. Como se expuso previamente, la hipótesis planteada de susceptibilidad genética de los individuos, dada por los polimorfismos genéticos, donde no solamente puede influir en el desarrollo de la misma sino también en esta variabilidad clínica. Estos polimorfismos están relacionados con el sistema inmune y entre ellos se ha asociado el polimorfismo del receptor de la IL23 rs 10889677, donde hay un cambio de la Cisteína por Adenina con la enfermedad inflamatoria intestinal. ⁽⁴³⁾ (72) (73) Por ende, se ha desarrollado este trabajo de investigación para determinar la relación del mismo entre los participantes según la presencia de la EII, como pionero en Colombia Y Barranquilla específicamente en esta área del conocimiento.

Una vez comprobada el equilibrio de Hardy Weimberg, el análisis de la frecuencia de los alelos C y A en todos los participantes del estudio, se observa que el alelo de menor frecuencia es el A (0.2415), similar a los datos referenciados por la tabla 20, excepto lo informado por Vietnam que es el alelo C , confirmándose una vez más esta variabilidad genética en las diferentes zonas del mundo (100).

<i>Tabla 20. Frecuencia del alelo del IL23R rs10889677 en diferentes estudios.</i>							
ALELO	TOPMED ¹	GnomAD ²	ESTONIA	ALSPAC ³	TwinsUK	SUECIA	VIETNAM
A	0.29013	0.2764	0.280	0.307	0.317	0.31	
C							0.25

1. TOPMED: Trans -Omics for Precisión Medicine.

2. GnomAD: Genome Aggregation Database

3. ALSPAC: Avon Longitudinal Study of Parents and Children.

Por ser este un estudio transversal con enfoque analítico, se realiza para determinar la relación del SNPs IL23R 10889677 como factor de riesgo o protector con la EII, que ha sido previamente asociado como factor de susceptibilidad para el inicio de la patología

En nuestro estudio del SNPs IL23 R rs 10889677 y su relación con el inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal, al analizar la presencia del alelo A y los diferentes genotipos (CC, CA y AA) y, compararlos entre los participantes con/sin enfermedad

inflamatoria intestinal, los datos generados no evidencian una significancia estadística en relación de susceptibilidad ni de protección con el inicio de la patología. Este mismo análisis se realiza entre los pacientes con diagnóstico de CUC y se compara con los participantes sanos, obteniéndose de igual forma que no hay una significancia estadística con el SNPs en estudio de susceptibilidad ni de protección con el inicio de la enfermedad.

Nuestros hallazgos son contrarios a lo reportado en investigaciones realizada en poblaciones diferentes alrededor del mundo. Entre ellas, en la literatura están dos metaanálisis realizados por Silverberg et al (75) y Liu et al (76), en pacientes con diagnóstico de CUC, concluyeron que el SNPs rs10889677 confiere riesgo para el inicio de la patología en los pacientes de ancestría europea; estos resultados también ratificado por un estudio español (77).

Cabe resaltar, que si bien la revisión sistemática y metaanálisis de Peng et al (46), de manera similar confirma esta misma asociación del SNPs IL23R rs 10889677 en pacientes con CUC de ancestría europea, los autores reportan que en los de ancestría asiática no se evidenció esta asociación, resultados que concuerdan con otras investigaciones realizadas en pacientes con CUC en la China (78) (79) y con los obtenidos en nuestra investigación donde tampoco se evidencia la relación del SNPs IL23R rs 1089677 en nuestra población incluida. Esta misma falta de significancia estadística SNPs IL23R rs 10889677 en pacientes con CUC fue reportada en un estudio iraní, donde otros SNPs de la IL23R fueron encontrados con asociación significativa.

En relación a la enfermedad de Crohn y su asociación con el SNPs IL23R rs 10889677 la tendencia es igual a lo informado para los pacientes con CUC, significativo para los de ancestría caucásica y no significativa en los de ancestría asiática. (72)(82); y en otras poblaciones fue significativa como en Canadá y en Hungría. En nuestra investigación no se determinó esta probable relación del IL23R rs 10889677 para conferir susceptibilidad o protección, en los pacientes incluidos con enfermedad de Crohn, por el contrario, con un número muy bajo de pacientes.

Como mencionamos anteriormente, hay pocos estudios en la población hispana y en Latinoamérica referente a la asociación del polimorfismo de IL23 R rs 10889677 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal; en la revisión bibliográfica realizada por nosotros, encontramos que nuestros resultados son similares a lo informado por Damas et al (1) en su investigación realizada del SNPs IL23 R rs 10889677 en pacientes hispanos en Florida, y otro desarrollado en Puerto Rico (84), con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, donde la evidencia apuntó hacia otros SNPs de la IL23 R, que no fueron objetivos en la presente investigación. (82)(84)

Estos resultados, exhiben la variabilidad del efecto del SNPs del IL23 R rs 10889677 como factor de riesgo para el inicio de la patología según la población. En este estudio no se realizó el análisis de ancestría en los participantes incluidos, por limitaciones en los recursos económicos, que nos daría mayores luces para un mejor entendimiento de los datos obtenidos en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal, sería importante incluirlo en futuras investigaciones en nuestra región. Por otro lado, la evidencia científica señala otros SNPs del IL23R como factor de riesgo ó de protección para la enfermedad inflamatoria intestinal en otras poblaciones (1)⁽⁷⁷⁾ (84), que son potenciales objetos de estudios en esta patología.

Realizamos la caracterización de los pacientes con CUC de acuerdo a su extensión proctitis (E1), colitis izquierda (E2) y pancolitis (E3); y en el análisis de genotipificación realizado para establecer si el polimorfismo del IL23Rrs 10889677 se relaciona con en el fenotipo de extensión de la CUC, se ha estimado la razón de momios, encontrándose el p value para todos los genotipos sin significancia estadística. Por lo tanto, no se estableció una relación del SNPs del IL23Rrs 10889677 con los diferentes fenotipos de extensión en los pacientes incluidos con diagnósticos de CUC. Estos mismos resultados fueron reportados previamente en un estudio realizado en España para este SNPs de acuerdo a los diferentes fenotipos de extensión en pacientes con CUC. (77)

Para finalizar, el haber realizado una caracterización adecuada del manejo terapéutico en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal incluido en nuestro estudio, nos permitió estimar la probabilidad de uso de biológicos en pacientes con EII según el genotipo del IL2R rs 10889677, con unos hallazgos relevantes.

En los participantes con enfermedad inflamatoria intestinal con presencia del heterocigoto CA se observa una mayor probabilidad del uso terapéutico de biológicos, soportado por un OR de 4.8 con IC 95% (1.1563-19.9252) con significancia estadística. Sin embargo, para el genotipo AA el OR es de 2.7273 IC 95% (0.1567-47.4634) con un p value>.05 no significativo; probablemente se requiere aumentar el tamaño de la muestra para detectar una probable relación del manejo con biológicos con este genotipo que es el de menor frecuencia.

Adicionalmente, al estimar esta misma probabilidad de genotipo por la presencia del alelo A (CA+AA) el OR se incrementa a 5.75 con un IC 95% (1.3556- 24.389) y se observa significancia estadística. Lo anterior, sugiere que la presencia del alelo A en el genotipo se relaciona con mayor prescripción de biológicos, probablemente secundario a un curso más severo de la enfermedad.

En la literatura se cuentan con pocos estudios que evalúen la asociación del polimorfismo del IL2R rs 10889677 y la probabilidad de uso de biológicos en esta patología, y los pocos que hay evaluaron fue la respuesta al biológico como biomarcador predictor de respuesta al biológico tipo anti- TNF, con una significancia estadística en dos de ellos (87). (88) mientras que Cravo et al (86) no confirmaron estos resultados. En un estudio de asociación con pacientes húngaros, se encontró una significancia estadística del SNP IL23Rrs 10889677 con mayor uso de terapia de inmuno-modulador como la azatioprina, sugiriendo una enfermedad de curso menos benévola. (85) . El polimorfismo de la IL23R rs 10889677 podría ser un biomarcador predictor terapéutico, ya sea relacionado a la probabilidad de uso de biológicos como se evidencia en nuestra investigación o como, predictor de respuesta según resultados obtenidos por otros investigadores.

Por lo expuesto, para no extrapolar resultados de investigaciones no confirmadas en nuestra zona, se necesita continuar con estos estudios descriptivos con enfoque analítico para determinar la asociación en la EII del polimorfismo de la IL23R, entre otros, en la expresión fenotípica y evolutiva de la patología, unido a una adecuada caracterización de la población en estudio, para identificar biomarcadores predictores relacionados con la patología.

8. CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestro conocimiento, aunque a una escala piloto, esta es la primera investigación enfocada en la patología de EII, su caracterización sociodemográfica, clínica y genética en la ciudad de Barranquilla y en Colombia.

Una vez caracterizados los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que participaron en este estudio, se observa que predomina el diagnóstico de colitis ulcerativa crónica con respecto a la enfermedad de Crohn, sin diferencias significativas en la distribución por sexo. En relación a la edad de inicio de los participantes con EII, la mitad de los pacientes debutan entre los 25-52 años. El antecedente familiar de EII estuvo presente en el 4% de los participantes con EII, una información que no se documenta en la mayoría de los trabajos de investigación. En referencia a la distribución de la frecuencia según el fenotipo de extensión de la colitis ulcerativa crónica, a tendencia es presentar los fenotipos de mayor compromiso inflamatorio. En cuanto al tratamiento en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, reciben salicilatos y/o tratamiento local el 62,2% y son manejados con tratamiento biológico el 24,4%. Evidenciando un comportamiento más severo de la patología en estos participantes con enfermedad inflamatoria intestinal en Barranquilla.

En relación a la edad de inicio de la EII, no se evidenció un impacto de esta en el fenotipo de extensión de la colitis ulcerativa crónica.

La presencia del alelo de menor frecuencia A y los diferentes genotipos (CC, CA, AA) del SNPs IL23R rs 10889677, no mostró una relación con la susceptibilidad ni con la protección para el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal en los participantes incluidos en esta investigación. Cabe anotar, que el alelo A no se relacionó con el fenotipo de extensión de la colitis ulcerativa crónica.

Se pudo evidenciar con significancia estadística, que la presencia del alelo A (heterocigoto u homocigoto) del polimorfismo de la IL23R rs10889677, en los participantes con EII se relaciona con mayor probabilidad del uso de tratamiento biológico, apoyando que la variabilidad genética influye en el comportamiento más severo de esta patología.

Este es un estudio piloto que se continuará con la inclusión de participantes, para aumentar el poder estadístico y confirmar estos importantes hallazgos reportados en esta investigación.

9. RECOMENDACIONES

Se cuentan con pocos trabajos de investigación enfocados en la patología de la enfermedad inflamatoria intestinal tanto en Latinoamérica como en Colombia y por ello es necesario:

Unir el conocimiento, la experiencia y el esfuerzo de los investigadores clínicos y moleculares con el objetivo de encontrar nuevos biomarcadores que sean promisorios y hacer un aporte importante en esta área del conocimiento.

Impulsar la creación de biobancos (genotecas y serotecas) para construir una data robusta, y estar acorde con los centros de investigación a nivel internacional.

Promover los estudios colaborativos e interinstitucionales para desarrollar investigaciones de mayor envergadura.

Buscar recursos económicos dinámicos, que permitan facilitar con el cumplimiento de diseños de trabajo de investigación con rigurosidad científica y con tecnología de punta.

Finalmente, instar la investigación a través de la medicina traslacional que facilita la realización de todos estos proyectos.

10. GLOSARIO

CD: (Células dendríticas). Pertenecen a un tipo de glóbulos blancos llamados fagocitos. Son leucocitos que juegan un papel fundamental en la regulación de respuestas inmunoógenas efectivas y en la inducción de fenómenos de tolerancia inmunológica. Además, son las células presentadoras de antígeno más potentes que existen.

CUC: (Colitis ulcerativa crónica). Tipo de EII que provoca una inflamación duradera y llagas (úlceras) en el revestimiento más profundo del intestino grueso (colon) y recto.

EC: (Enfermedad de Crohn). Tipo de EII que se caracteriza por la inflamación del revestimiento del tubo digestivo, que suele extenderse hacia adentro a los tejidos afectados.

EII: (Enfermedad inflamatoria intestinal) Término que describe los trastornos que suponen una inflamación crónica del tubo digestivo. Algunos tipos de EII son CUC y EC. Pueden provocar síntomas como diarrea grave, dolor abdominal, fatiga, adelgazamiento, entre otros.

GNA12: Gen que codifica la subunidad alfa de la proteína G12.

GWAS: (Estudio de asociación del genoma completo). Análisis de una variación genética a lo largo de todo el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable.

IC: (Intervalo de confianza). Rango de valores, derivado de los estadísticos de la muestra, entre el cual, se estima, se encuentra el valor de un parámetro de población desconocido.

IL1R2: (Receptor de la interleucina 1). También conocido como CD121b, es un receptor de citosinas tipo II. También denota su gen humano.

IL23R: (Receptor de la interleucina 23). Es un receptor de citosinas tipo I. También denota su gen humano.

IL7R: (Receptor de la interleucina 7). Es una proteína que se encuentra en la superficie de las células. Además, se ha demostrado que cumple un papel crítico en el desarrollo de linfocitos.

IL8RA: (Receptor de la interleucina 8 alfa). También conocido como CXCR1 y CD181, es un receptor de quimiocinas.

IL8RB: (Receptor de la interleucina 8 beta). También conocido como CXCR2, es un receptor de quimiocinas.

IRF5: (Factor regulador del interferón 5). Proteína codificada por su gen humano (IRF5).

NOD2: (Dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2). Es una proteína con un papel importante en el sistema inmune. Es un PRR que reconoce moléculas que contienen Muramil dipéptido (MDP), que se encuentra en ciertas bacterias. También denota su gen humano, localizado en el cromosoma 16, el cual se relaciona con enfermedades inflamatorias como EC.

OR: Odd Ratio, razón de momios.

PCR: (Reacción en cadena de la polimerasa). Técnica de laboratorio utilizada para identificar gérmenes microscópicos que causan enfermedades, mediante la amplificación de pequeños fragmentos de ADN.

RFLP: (Fragmentos de restricción de longitud polimórfica). Tipo de polimorfismo que resulta de la variación en la secuencia de ADN reconocida por las enzimas de restricción.

PRR: (Receptor de reconocimiento de patrones). Receptores que dan inicio a la respuesta inmune mediante la detección de moléculas asociadas con patógenos microbianos u otras señales de peligro, presentes en las células del sistema inmunitario innato.

RIQ: (Rango intercuartílico). Medida de dispersión estadística. Equivale a la diferencia entre el tercer y el primer cuartil de una distribución.

rs10889677 (SNP de IL23R)

SMAD7: Vía de señalización celular

SNPs: (Polimorfismos de nucleótido único/simple). Es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base de una secuencia del genoma.

SP1: Factor de transcripción que participa en la expresión génica en células humanas.

Th1: Linfocitos THelper 1

TNFRSF: Receptor de la super familia del factor de necrosis tumoral

11. BIBLIOGRAFIA

1. Damas OM, Gomez L, Quintero MA, Rampersaud E, Slifer S, Beecham GW, et al. Genetic Characterization and Influence on Inflammatory Bowel Disease Expression in a Diverse Hispanic South Florida Cohort. Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 2017 Apr 13 [cited 2017 Jul 22];8(4):e87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28406493>
2. Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, Gwilliam R, Bumpstead S, Prescott NJ, et al. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. Nat Genet. 2008;40(6):710.
3. Fernández OV, Monroy TT, Contreras QHG. Conceptos actuales en colitis ulcerativa crónica inespecífica. Cir Gen. 2006;28(1):42–9.
4. Bernard Khor AG& RJX. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature [Internet]. 2011;474(16):307–317. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature10209/figures/2#search-menu>
5. Safrany E, Szabo M, Szell M, Lajos @bullet, @bullet K, Sumegi K, et al. Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. [cited 2017 Aug 21]; Available from: <https://ezproxy.uninorte.edu.co:5750/content/pdf/10.1007%2Fs00011-012-0566-z.pdf>
6. Cravo ML, Ferreira PA, Sousa P, Moura-Santos P, Velho S, Tavares L, et al. IL23R polymorphisms influence phenotype and response to therapy in patients with ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Jul 30];26(1):26–32. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042737-201401000-00005>
7. De Dombal FT. Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, naturel history and local complications. Postgrad Med J. 1968;44(515):684.
8. CROHN BB, GINZBURG L, OPPENHEIMER GD. REGIONAL ILEITIS: A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY. JAMA [Internet]. 1932 Oct 15;99(16):1323–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1932.02740680019005>
9. Lennard Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. . Scand J Gastroenterol Suppl. 1989;170:2–6.
10. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology. 2007;133(2):412–22.
11. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006

Jun;55(6):749–53.

12. Loftus CG, Loftus Jr E V, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton III LJ, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(3):254–61.
13. Capítulo 12: Colitis indeterminada - SACP - Revista [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: <http://sacp.org.ar/revista/numeros-anteriores/23-numeros-anteriores/volumen-28-numero-1/172-capitulo-12-colitis-indeterminada>
14. Russel M. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *Eur J Intern Med*. 2000;11(4):191–6.
15. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 May [cited 2017 Jul 16];126(6):1504–17. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508504004627>
16. de la Cal Linares JA, Canton C, Hermida C, Perez-Miranda M, Mate-Jimenez J. Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp enfermedades Dig organo Of la Soc Esp Patol Dig*. 1999;91(4):277–86.
17. Calderón M, Minckas N, Nuñez S, Ciapponi A. Inflammatory bowel disease in Latin America: a systematic review. *Value Heal Reg issues*. 2018;17:126–34.
18. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2018 Jul 5];152(2):313–321.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793607>
19. S Shivananda, J Lennard-Jones, R Logan, N Fear, A Price LC. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* [Internet]. 1996 [cited 2019 Mar 25];39:690–7. Available from: <http://gut.bmj.com/>
20. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114).
21. Appleyard CB, Hernández G, Ríos-Bedoya CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):106–11.
22. Souza, M, Troncon L, Rodrigues C et al. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2002;39(2):98–105.
23. Fabián Juliao Baños, MD 1, Mario Hernán Ruiz Vélez, MD 2, José Fernando Flórez Arango, MD 3, Jorge Hernando Donado Gómez, MD 4, Juan Ignacio Marín Zuluaga, MD 5, Claudia Monsalve Arango, MD 6, et al. Fenotipo e historia natural de la

- enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2010 [cited 2017 May 29];25(3):240–51. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Jorge_Donado/publication/262427295_Phenotypes_and_natural_history_of_Inflammatory_Bowel_Disease_IBD_in_a_referral_population_in_Medellin_Colombia/links/0a85e53b543b012fcf000000.pdf
24. Yepes Barreto, I. D. J., Carmona, R., Díaz, F., & Marín-Jiménez I. Prevalencia y características demográficas de la enfermedad inflamatoria intestinal en Cartagena, Colombia [Internet]. 25(2). 210AD [cited 2017 Jun 4]. p. 107–11. Available from: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n2/v25n2a02.pdf>
25. Mendoza B GDR et al. Caracterización de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en el hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.1996-2019. (2019 Abril).Poster presentado en III Congreso de PANCCO .Cartagena.
26. Yamamoto-Furusho, J. K.,Parra N BF et al. Caracterizacion epidemiológica de la enfermedad inflamatoria intestinal en Latinoamérica:Estudio multicéntrico.EPI-LATAM IBD. (2019,Abril).Poster presentado en III Congreso de PANCCO .Cartagena. Cartagena; 2019.
27. Rojas C S-LS et al. Descripcion epidemiológica y clínica de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en un aunidad de gastroenterología de un clínica de alta complejidad.(2019 Abril).Poster presentado en III Congreso de PANCCO .Cartagena. Cartagena;
28. Juliao Fabian et al. Caracterizacion de la enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia:Resultado de un registro naconal. (2019 Septiembre) Poster oral presentado en el congreso ACADI 2019. Cartagena.
29. Asociación Colombiana de Gastroenterología. M, Archila PE, Sierra F, Otero W. Revista colombiana de gastroenterología. [Internet]. Vol. 6, Rev. colomb. gastroenterol. Asociación Colombiana de Gastroenterología; 1991 [cited 2017 May 29]. 237–72 p. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=221577&indexSearch=ID>
30. Fabian J, Omar C. Prevalence of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis in Colombia: Analysis of the Integral Information System of Social Protection (Sispro): P-034. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:S9.
31. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559.
32. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 May [cited 2017

- May 16];140(6):1785-1794.e4. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511001648>
33. Juliao F. Caracterización de la enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia: Resultados de un registro nacional. In 2019. p. Poster, Cartagena Congreso ACADI 2019.
34. Barclay, A. R., Russell, R. K., Wilson, M. L., Gilmour, W. H., Satsangi, J., & Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 2009;155(3):421–6.
35. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;124(1):40–6.
36. Reese, G. E., Nanidis, T., Borysiewicz, C., Yamamoto, T., Orchard, T., & Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(12):213.
37. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. In: *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier; 2006. p. 1462–71.
38. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015;64(7):1063–71.
39. Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* [Internet]. 1992;33(5):687–93. Available from: <https://gut.bmj.com/content/33/5/687.abstract>
40. Li X, Sundquist J, Hemminki K, Sundquist K. Risk of inflammatory bowel disease in first- and second-generation immigrants in Sweden: a nationwide follow-up study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Aug;17(8):1784–91.
41. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(4):553.
42. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Jul 16];142(1):46-54.e42. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511013783>
43. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* [Internet]. 2010;42(12):1118. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.717>

44. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. [cited 2017 May 29]; Available from: <https://www.nature.com/nature/journal/v474/n7351/pdf/nature10209.pdf>
45. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, Taylor KD, Lee JC, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2011 [cited 2017 Jul 20];43. Available from: <https://ezproxy.uninorte.edu.co:5666/docview/856043188/fulltextPDF/6A6108F842EC4A6EPQ/1?accountid=41515>
46. Peng L-L, Wang Y, Zhu F-L, Xu W-D, Ji X-L, Ni J. IL-23R mutation is associated with ulcerative colitis: A systemic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Nov 25;8(3):4849–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902482>
47. Abdo YZ. Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. 2017 [cited 2017 May 23];16(1):30–6. Available from: www.elsevier.es/eii
48. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Jul 3];61(1):1600129. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27346644>
49. Koliani-Pace JL, Siegel CA. Prognosticating the Course of Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin*. 2019;29(3):395–404.
50. Fritsch J, Abreu MT. The Microbiota and the Immune Response: What Is the Chicken and What Is the Egg? *Gastrointest Endosc Clin*. 2019;29(3):381–93.
51. Willing B, Halfvarson J, Dicksved J, Rosenquist M, Järnerot G, Engstrand L, et al. Twin Studies Reveal Specific Imbalances in the Mucosa-associated Microbiota of Patients with Ileal Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Nov 20;15(5):653–60. Available from: <https://doi.org/10.1002/ibd.20783>
52. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans J. C., Xu Y, Hunte B, ... & Zonin F. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000;13(5):715–25.
53. Trinchieri G, Pflanz S, & Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses. *Immunity*. 2003;19(5):641–4.
54. Floss DM, Mrotzek S, Klöcker T, Schröder J, Grötzinger J, Rose-John S, et al. Identification of canonical tyrosine-dependent and non-canonical tyrosine-independent STAT3 activation sites in the intracellular domain of the interleukin 23 receptor. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Jul 5 [cited 2017 Sep 10];288(27):19386–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673666>
55. Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends Immunol* [Internet]. 2011;32(6):256–64. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490611000585>

56. Sun R, Hedl M, Abraham C. IL23 induces IL23R recycling and amplifies innate receptor-induced signalling and cytokines in human macrophages, and the IBD-protective IL23R R381Q variant modulates these outcomes. *Gut*. 2019;gutjnl-2018.
57. Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, Zenewicz LA, Leiner I, Hohl TM, et al. Interleukin 23 production by intestinal CD103+ CD11b+ dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense. *Immunity*. 2012;36(2):276–87.
58. Aggarwal, S., Ghilardi, N., Xie, M. H., de Sauvage, F. J., & Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278(3):1910-1914.
59. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova J-L, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21(7):719.
60. MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* (80-). 2005;307(5717):1920–5.
61. Salvo-Romero E, Alonso-Cotner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2015;107(11):686–96.
62. Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight Junction in the Intestinal Epithelium: Its Association with Diseases and Regulation by Phytochemicals. *J Immunol Res*. 2018;2018.
63. Van Der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:241–60.
64. Abraham C, Dulai PS, Vermeire S, Sandborn WJ. Lessons learned from trials targeting cytokine pathways in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):374–88.
65. Rhee SH, Im E, Riegler M, Kokkotou E, O'Brien M, Pothoulakis C. Pathophysiological role of Toll-like receptor 5 engagement by bacterial flagellin in colonic inflammation. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(38):13610–5.
66. Lu Y, Li X, Liu S, Zhang Y, Zhang D. Toll-like Receptors and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Jan 30;9:72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29441063>
67. Safrany E, Melegh B. Functional variants of the interleukin-23 receptor gene in non-gastrointestinal autoimmune diseases. *Curr Med Chem*. 2009;16(28):3766–74.
68. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448(7152):427.

69. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Source Sci New Ser* [Internet]. 2006 [cited 2017 Jul 20];314(5804):1461–14634. Available from: <http://www.jstor.org/stable/20032942>
70. National Center for Biotechnology Information USNL of M. IL23R rs10889677 [Internet]. [cited 2019 Sep 5]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/?q=rs10889677&assm=GCF_000001405.38
71. Zwiers A, Kraal L, van de Pouw Kraan TCTM, Wurdinger T, Bouma G, Kraal G. Cutting edge: a variant of the IL-23R gene associated with inflammatory bowel disease induces loss of microRNA regulation and enhanced protein production. *J Immunol*. 2012;188(4):1573–7.
72. Xu W-D, Xie Q-B, Zhao Y, Liu Y. Association of Interleukin-23 receptor gene polymorphisms with susceptibility to Crohn's disease: A meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Dec 18;5:18584. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep18584>
73. snpedia [Internet]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs10889677>
74. Sanchez E, Rueda B, Callejas JL, Sabio JM, Ortego-Centeno N, Jimenez-Alonso J, et al. Analysis of interleukin-23 receptor (IL23R) gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*. 2007;70(3):233–7.
75. Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, McGovern DPB, Wu J, Annese V, et al. Ulcerative colitis–risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nat Genet* [Internet]. 2009;41(2):216. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122664?dopt=Abstract>
76. Liu M, Zhu W, Wang J, Zhang J, Guo X, Wang J, et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ulcerative colitis susceptibility: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(4):516–25.
77. Oliver J, Rueda B, López-Nevot MA, Gómez-García M, Martín J. Replication of an Association Between IL23R Gene Polymorphism With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8).
78. Yu P, Shen F, Zhang X, Cao R, Zhao X, Liu P, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with ulcerative colitis risk in a Chinese Han population. *PLoS One*. 2012;7(9):e44380.
79. Lu Z-K, Chen Z-R, Zhu J-Y, Xu Y, Hua X. Analysis of the association of single nucleotide polymorphisms of Interleukin-23 receptor (IL-23R) and inflammatory bowel disease in a Chinese Han cohort. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Sep 27 [cited 2017 Jul 19];7(42):67851–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765927>
80. Daryani NE, Najmi Varzaneh F, Hedayat M, Taher M, Farhadi E, Mahmoudi M, et al.

- Interleukin-23 receptor single nucleotide polymorphisms in ulcerative colitis. A study in Iranian populations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Nov 3];38:360–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2013.12.008>
81. Okazaki T, Wang M-H, Rawsthorne P, Sargent M, Datta LW, Shugart YY, et al. Contributions of IBD5, IL23R, ATG16L1, and NOD2 to Crohn's disease risk in a population-based case-control study: evidence of gene–gene interactions. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1528–41.
 82. Wang M-H, Okazaki T, Kugathasan S, Cho JH, Isaacs KL, Lewis JD, et al. Contribution of higher risk genes and European admixture to Crohn's disease in African Americans. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2277–87.
 83. Baptista ML, Amarante H, Picheth G, Sdepanian VL, Peterson N, Babasukumar U, et al. CARD15 and IL23R influences Crohn's disease susceptibility but not disease phenotype in a Brazilian population. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Jan 15;14(5):674–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/ibd.20372>
 84. Ballester V, Guo X, Vendrell R, Haritunians T, Klomhaus AM, Li D, et al. Association of NOD2 and IL23R with inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *PLoS One*. 2014;9(9):e108204.
 85. Fischer S, Kövesdi E, Magyari L, Csöngéi V, Hadzsiev K, Melegh B, et al. IL23R single nucleotide polymorphisms could be either beneficial or harmful in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jan 21 [cited 2017 Jul 30];23(3):447–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28210080>
 86. Cravo ML, Ferreira PA, Sousa P, Moura-Santos P, Velho S, Tavares L, et al. IL23R polymorphisms influence phenotype and response to therapy in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Aug 21];26(1):26–32. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042737-201401000-00005>
 87. Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, Weidinger M, Seiderer J, Wagner J, et al. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105(8):1811. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1241332>
 88. Prieto-Pérez R, Almoguera B, Cabaleiro T, Hakonarson H, Abad-Santos F. Association between genetic polymorphisms and response to anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):225.
 89. <http://omegabiotech.com/store/wp-content/uploads/2013/04/D3392-Blood-DNA-Mini-Kit-BL-Combo-Jan-2017-Online.pdf>. E.Z.N.A DNA [Internet]. Available from: <http://omegabiotech.com/store/wp-content/uploads/2013/04/D3392-Blood-DNA-Mini-Kit-BL-Combo-Jan-2017-Online.pdf>

90. Medina GAR, Parada FLG, Patiño GDC, Luque CBS, Martin DMA, González CA, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: características de fenotipo y tratamiento en un hospital universitario de Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2018;33(2):117–26.
91. Lophaven SN, Lynge E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):961–72.
92. Shi HY, Levy AN, Trivedi HD, Chan FKL, Ng SC, Ananthakrishnan AN. Ethnicity influences phenotype and outcomes in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):190–7.
93. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343–56.
94. Shayesteh AA, Saberifirozi M, Abedian S, Sebghatollahi V. Epidemiological, demographic, and colonic extension of ulcerative colitis in Iran: a systematic review. *Middle East J Dig Dis*. 2013;5(1):29.
95. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(11):1506–15.
96. Thia KT, Loftus Jr E V, Sandborn WJ, Yang S-K. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3167.
97. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 2006 [cited 2019 Mar 4];55:749–53. Available from: www.gutjnl.com
98. Halme L, Turunen U, Heliö T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):692–8.
99. Borren N, Conway G, Garber J, Khalili H, Yajnik V, Xavier R, et al. P688 Crohn's disease patients with a concordant family history are diagnosed earlier and are at increased risk for complicated disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(suppl_1):S431–2.
100. dbSNP Short Genetic Variations [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs10889677>

12. ANEXOS.

11.1. Tablas

Tabla 21. Clasificación de gravedad de Montreal de la colitis ulcerosa (CU)		
Gravedad	Clasificación	Definición
S0	Remisión Clínica	Asintomático
S1	UC leve	Paso de cuatro o menos deposiciones / día (con o sin sangre), ausencia de cualquier enfermedad sistémica y marcadores inflamatorios normales (ESR)
S2	UC moderada	Paso de más de cuatro deposiciones por día, pero con signos mínimos de toxicidad sistémica.
S3	UC severa	Paso de al menos seis deposiciones con sangre al día, frecuencia del pulso de al menos 90 latidos por minuto, temperatura al menos de 37.5 ° C, hemoglobina de menos de 10.5 g/ml y ESR de al menos 30 mm/h

Tabla 22. Caracterización fenotípica por extensión de CUC.			
Extensión de CUC	Hombres	Mujeres	Total (45)
PROCTITIS E1	8	8	16 (40%)
IZQUIERDA E2	4	6	10 (20%)
EXTENSA O PANCOLITIS E3	13	6	19 (40%)

Tabla 23. Distribución de escalada terapéutica en relación con la extensión de CUC				
Escalada Terapéutica	COLITIS ULCERATIVA CRONICA			Total (%)
	Proctitis E1 (%)	Colitis Izquierda E2 (%)	Extensa o Pancolitis E3 (%)	
Salicilato y/o corticoides locales	16	8	4	28 (62.2)
Corticoides orales y/o inmuno modulador	0	1	3	4 (8.8)
Biologico con o sin inmunomoduladores	0	1	10	11 (24.4)
Cirugia	0	0	2	2 (4.44)
Total (%)	16 (35.5)	10 (22.2)	19 (42.2)	45 (100)

Tabla 24. Distribución de escalada terapéutica en relación a la EII.

Escalada Terapéutica	CUC :45 (%)	EC:5 (%)	TOTAL:50	TOTAL%
Salicilato y/o corticoides locales	28 (62.2)	2 (40)	30	60
Corticoides orales y/o inmuno modulador	4(18)	1(20)	5	10
Biologico con o sin inmunomoduladores	11(24.4)	2(40)	13	26
Cirugia	2 (4.4)	0	2	4

Tabla 25. Frecuencia de genotipo en los participantes del estudio.

IL23R	GENOTIPO	Participantes con enfermedad						Participantes sin enfermedad		TOTAL	
		EC		CUC		EII (Total)					
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
rs10889677	CC	2	66,6	26	61,9	28	62.3	25	56.9	53	59.5
	CA	1	33,3	14	33,3	15	33.4	14	31.9	29	32.5
	AA	0	0	2	4,7	2	4.5	5	11.4	7	7.8
	Total	3		42		45		44		89	100

Tabla 26. Operacionalización de variables

Factores	Variables	Definición Operativa	Escala Operativa	Escala Nominal	Tipo de Variable	Relación entre variables
Caracterización Sociodemográfica	Sexo	Se asignará de acuerdo al sexo reportado en la HC,	1 Masculino 2 Femenino	Nominal	Cualitativa	Independiente
	Edad	Edad en años reportada por el paciente al momento de ingreso al estudio paciente	Años	Discreta	Cuantitativa	Independiente
Caracterización Clínica	Presencia de Enfermedad inflamatoria intestinal	Se asignará a la presencia de la EII de acuerdo a lo informado en la HC que cumpla los criterios establecidos a	0.No 1.Si	Categorica	Cualitativa	Independiente

POLIMORFISMO GENÉTICO DEL RECEPTOR DE LA IL23 (IL23R) RELACIONADO A ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN BARRANQUILLA COLOMBIA.

		nivel internacional para el diagnóstico.				
	Clasificación de EII	Se clasificará según lo reportado en la HC que cumpla los criterios aceptados a nivel internacional	1 Colitis Ulcerativa Crónica 2 Enfermedad de Crohn	Categórica	Cualitativa	Independiente
	Extensión de Colitis Ulcerativa	Se asignará la mayor extensión presentada durante la evolución de la enfermedad de acuerdo a clasificación de Mayo de extensión por informe endoscópico registrado en la HC.	1 Proctitis Ulcerativa 2 Colitis Izquierda 3 Colitis Extensa o Pancolitis	Ordinal	Cualitativa	Independiente
	Localización de Enfermedad De Crohn	Se asignará según clasificación de Montreal reportada en la HC	1 Ileal 2 Colonico 3 Ileocolonica 4 Superior	Ordinal	Cualitativa	Dependiente
	Escalada terapéutica	El tratamiento en EII se establece de acuerdo al grado de compromiso de la enfermedad realizándose en forma escalonada y refleja la severidad de la patología. Pacientes que reciben medicamentos listados a continuación en escala operativa.	Salicilatos orales y tratamiento local (enemas, supositorios de salicilatos y/o corticoides). 2 Corticoides Orales y/o Inmuno modulador 3 Biológico	Ordinal	Cualitativa	Dependiente

POLIMORFISMO GENÉTICO DEL RECEPTOR DE LA IL23 (IL23R) RELACIONADO A ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN BARRANQUILLA COLOMBIA.

	Edad de inicio de la enfermedad	Corresponde a la diferencia en años entre la edad de ingreso al estudio y el tiempo de evolución de la enfermedad.	Años	Discreta	Cuantitativa	Independiente
Antecedentes personales	Consumo de cigarrillo	Se asignará la presencia de hábito de usar productos del tabaco actual o anterior por HC y por encuesta de recolección de datos..	0 No fumador	Nominal	Cualitativa	Independiente
			1 Exfumador			
			2 Fumador Activo			
	Presencia de antecedente apendicectomía	Se asignará la presencia de antecedente de apendicetomía según lo informado en HC o por encuesta de recolección de datos..	0 No	Nominal	Cualitativa	Independiente
			1 Si			
Antecedentes familiares	Enfermedad inflamatoria intestinal	Se asignará la presencia de EII en primer grado (Padres, hermanos o hijos) según lo reportado en HC o por encuesta de recolección de datos..	0 No	Nominal	Cualitativa	Independiente
			1 Si			
Caracterización Genotípica	SNPs IL23R 10889677	Se establecerá la presencia del SNPs en estudio según genotipo reportado mediante técnica de PCR tiempo real. CC,CA,AA.	0.No	Nominal	Cualitativa	Independiente
			1 Si			

Tabla 27. Polimorfismo genético del receptor de la IL23 relacionado a enfermedad inflamatoria intestinal en Barranquilla, Colombia.

Objetivo general Determinar la relación de las variantes genéticas del polimorfismo de la IL23R - rs 10889677 y su relación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y su expresión fenotípica.

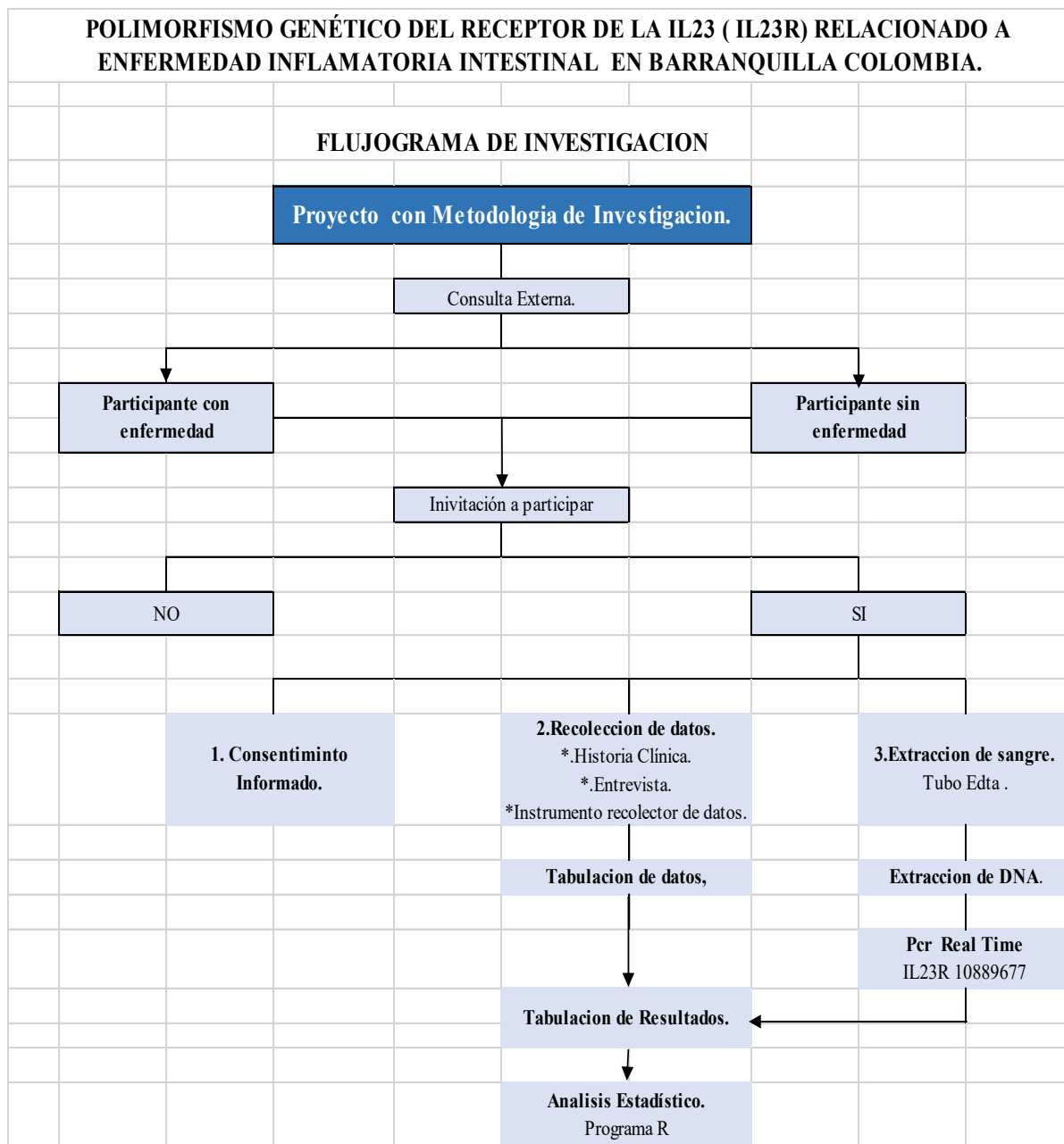
Objetivos específicos	Variables	Tipo y Escala de Variable	Metodo Estadístico	Gráfico
Caracterizar demográficamente los pacientes con CUC y EC	V101 Sexo	Cualitativa/ Nominal/ Independiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores
	1 Masculino			
	2 Femenino			
	V102 Edad	Cualitativa/ Discreta/ Independiente	Medida de tendencia central y de dispersión	Histograma, curvas acumulativas de distribución
Caracterizar fenotípicamente los pacientes con CUC por su extensión	V202 Extensión de CUC	Cualitativa/ Ordinal/ Independiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores
	2 Proctitis Ulcerativa			
	2 Colitis Izquierda			
	3 Extensa o Pancolitis			
Caracterizar fenotípicamente los pacientes con CUC por escalada terapeutica	V206 Escalada Terapeutica	Cualitativa/ Ordinal/ Dependiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores
	1 Salicito Oral y/o Local y/o Corticoides locales			
	2 Corticoides Orales y/o Inmuno modulador (Azatioprina o Metrotexate)			
	3 Biológico			
Caracterizar fenotípicamente los pacientes con EC por su extensión	1 Ileal	Cualitativa/ Nominal/ Dependiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores
	2 Colonico			
	3 Ileocolonica			
	4 Superior			
Caracterizar fenotípicamente los pacientes con EC por escalada terapeutica	V206 Escalada Terapeutica	Cualitativa/ Ordinal/ Dependiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores
	1 Salicito Oral y/o Local y/o Corticoides locales			
	2 Corticoides Orales y/o Inmuno modulador			
	3 Biológico			
Analizar distribución de edad de presentación por CUC	V204 Edad de Inicio de la Enfermedad	Cuantitativa/ Discreta/ Independiente	Medida de tendencia central y de dispersión	Histograma, curvas acumulativas de distribución

POLIMORFISMO GENÉTICO DEL RECEPTOR DE LA IL23 (IL23R) RELACIONADO A ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN BARRANQUILLA COLOMBIA.

Analizar distribución de edad de presentación por EC	V204 Edad de Inicio de la Enfermedad	Cuantitativa/ Discreta/ Independiente	Medida de tendencia central y de dispersión	Histograma, curvas acumulativas de distribución
Determinar la frecuencia de las variantes genéticas de los polimorfismos IL23R rs10889677 con EII	V501 SNPs IL23R 10889677 0. No 1. Si	Cualitativa/ Nominal/ Independiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores
Determinar la frecuencia de las variantes genéticas de los polimorfismos IL23R rs10889677, en CUC	V501 SNPs IL23R 10889677 0. No 1. Si	Cualitativa/ Nominal/ Independiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores
Determinar la frecuencia de las variantes genéticas de los polimorfismos IL23R rs10889677, en EC.	V501 SNPs IL23R 10889677 0. No 1. Si	Cualitativa/ Nominal/ Independiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores
Relacionar las variantes genéticas de los polimorfismos IL23R rs10889677 y la extensión de la CUC.	V501 SNPs IL23R 10889677 0. No 1. Si	Cualitativa/ Nominal/ Independiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores
Relacionar las variantes genéticas de los polimorfismos IL23R rs10889677 y la extensión de la EC.	V501 SNPs IL23R 10889677 0. No 1. Si	Cualitativa/ Nominal/ Independiente	Números absolutos, frecuencia, proporciones	De barras y de sectores

11.2. Otros anexos

11.2.1. Flujograma de la investigación



11.2.2. Instrumento de recolección de datos

POLIMORFISMOS GENETICO DEL RECEPTOR DE LA IL23 RELACIONADO A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN BARRANQUILLA COLOMBIA. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS									
PARTICIPANTE CON ENFERMEDAD					PARTICIPANTES SIN ENFERMEDAD				
V100 CARACTERIZACION SOCIODEMOGRAFICA									
Codigo				No de muestra:			CC		
Nombre						Apellidos			
V101 Sexo	1. Masculino					2. Femenino			
V102 Edad						F De Nacimiento (dd/mm/aa)			
Fecha De Diligenciamiento									
V200 CARACTERIZACION CLINICA									
V201 Enfermadad Inflamatoria Inestinal	0. NO			1. C.U.C		2. E. Crohn			
V202 Extension De Colitis Ulcerativa	1. Proctitis Ulcerativa					2. Colitis Izquierda		3. Extensa O Pancolitis	
V203 Localizacion De Enfermedad De Crohn	1. Ileal			2. Colonico		3. Ileocolonica		4. Superior	
V204 Edad De Inicio De La Enfermedad						V205 Tiempo De Evolucion			
V206 Escalada Terapeutica	1 Tratamiento local o Salicitato								
	2. Corticoides Orales y/o Inmuno Modulador (Azatioprina O Metrotexate)								
	3. Biologico								
V300 ANTECEDENTES PERSONALES									
V301 Consumo de cigarrillo:	1. NO Fumador			2. Exfumador		3. Fumador Activo			
V302 Apendicectomia	0. NO			1. SI					
V400 ANTECEDENTES FAMILIARES									
V401 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	0. NO					1. SI			
V500 CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA									
V501 SNPs IL23R 10889677	CC			CA		AA			

11.2.3. Consentimiento informado

Título del estudio: POLIMORFISMO GENETICO DEL RECEPTOR DE LA IL23 (IL23R) RELACIONADO A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN BARRANQUILLA, COLOMBIA.

Investigador Principal: Dra Ingrid Baquero Phd
Co-investigadores: Dra Luz Elena Vargas Bolivar

Entidad donde se desarrolla la investigación: Universidad del Norte, Departamento de Medicina. Km. 5 Vía Puerto Colombia. Atlántico/Colombia.

1. Naturaleza y objetivo del estudio

Se le está invitando a participar en un proyecto de investigación que busca estudiar la presencia de polimorfismos de nucleótidos específicos identificados por estudios previos en sangre periférica de pacientes con diagnóstico que se asocian con colitis ulcerativa crónica y la enfermedad de Crohn llamados participantes con la enfermedad responde al grupo estudio y participantes sin la enfermedad que consultan al servicio de Unidades Ambulatorias de Gastroenterología y Endoscopia en Barranquilla- Colombia Durante su participación en el proyecto de investigación POLIMORFISMO GENETICO DE IL23R RELACIONADO A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN BARRANQUILLA, COLOMBIA.” se tomarán muestras de sangre periférica. Su participación es absolutamente voluntaria. Antes de acceder a participar, lea la siguiente información y haga las preguntas que considere necesarias para estar seguro de que comprende lo que su participación implicará.

2. Propósito

Este consentimiento tiene el propósito de solicitar su autorización a participar en el estudio, **además de, recoger y almacenar dicha muestras biológicas a través de la extracción de sangre periférica, con el fin de realizar un estudio que permita describir aspectos genéticos de la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes que consultan una unidad ambulatoria de gastroenterología, y acceder a su historia clínica** que nos permitirá desarrollar proyectos de investigación que contribuirán a una mejor caracterización de la enfermedad en nuestra población y entendimiento de esta patologías.

3. Procedimiento

Si usted acepta participar se le solicitará una muestra de sangre que se extraerá por una enfermera con los conocimientos adecuados para ello, quien a través de una venopunción periférica extraerá dos tubos de sangre, que se utilizarán únicamente para el desarrollo de investigaciones en la misma línea de enfermedades inflamatoria intestinales; Además, le pedimos permiso para tener acceso a revisar su historia clínica, de donde obtendremos información relevante para este proyecto.

4. Riesgos asociados a su participación en el estudio

Según la resolución N°008430 de 1993 del ministerio de salud, artículo 11, numeral b, esta investigación se clasifica como riesgo mínimo, en cuya descripción se incluye extracción de sangre por venopunción en adultos. El procedimiento de extracción de las muestras biológicas no implica ningún riesgo sobre agregado para su salud. Para la **extracción de sangre**, ésta apenas tiene efectos secundarios, el más frecuente es la aparición de pequeños hematomas (morados), en la zona de punción que desaparecen de manera espontánea entre 1 a 2 días después de la toma de sangre. Usted autorizaría la toma de muestra de sangre periférica, y el almacenamiento de las mismas, por medio de la firma de este consentimiento informado y conservarlas por el tiempo requerido para futuras investigaciones.

5. Beneficios de su participación en el estudio

Por ser un acto altruista, no recibirá ningún beneficio de tipo económico ni material. Su aporte podría ayudar en el futuro a pacientes e incluso a familiares suyos que tienen la misma patología o padecen enfermedades similares. El proyecto para el cual está facilitando sus muestras biológicas, bajo ninguna condición se venderán o distribuirán con fines comerciales. Los costos de obtención, conservación y envío de las muestras serán cargados a quienes las utilicen, pero sin ánimo de lucro. En caso de producirse un eventual cierre institucional usted será contactado para que manifieste su conformidad o no con el destino previsto de su muestra.

6. Voluntariedad

Su participación es voluntaria. Si usted decide no participar ó retirarse del estudio en cualquier momento, aun cuando haya iniciado su participación del estudio puede hacerlo sin que esto ocasione una sanción o castigo para usted.

7. Confidencialidad

Los datos personales y de salud obtenidos a partir del proyecto de investigación o de su historia clínica serán manejados en una base de datos que cumple con garantías que establece la legislación colombiana sobre protección de datos de carácter personal.

Las muestras biológicas junto con la información asociada pueden ser cedidas a otros centros de investigación en el ámbito nacional e internacional que estén trabajando en la misma área temática. En este caso la cesión de la información contenida en la base de datos asociada a la muestra biológica, se realizará mediante un procedimiento de disociación, esto significa, que se suprimirá la información personal que lo identifica y ésta será reemplazada por un código. Si usted decide participar, garantizamos que toda la información suministrada será manejada con absoluta confidencialidad, sus datos personales no serán publicados ni revelados, el investigador principal se hace responsable de la custodia y privacidad de los mismos.

8. Compartir los resultados

Los resultados de la investigación se compartirán en tiempos adecuados en publicaciones, revistas, conferencias, etc., pero la información personal permanecerá confidencial.

9. Conflictos de interés del investigador

No existen conflictos de interés por parte de los investigadores y co-investigadores.

He entendido la información que se expone en este consentimiento y me han respondido las dudas e inquietudes surgidas.

Autorización: Estoy de acuerdo o acepto participar en el presente estudio.

Para constancia, firmo a los ____ días del mes de _____ del año ____.

Firma y Cedula del participante

DECLARO

- He leído el consentimiento informado que se me ha entregado: ☐
- He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado sobre las implicaciones de donar las muestras para el proyecto Polimorfismo genético asociados a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Barranquilla, Colombia. ☐
- He podido realizar preguntas sobre dudas del proceso y estas me han sido aclaradas: ☐
- He comprendido que la donación de muestras es un acto altruista y voluntario: ☐
- He comprendido que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que tenga repercusiones en la atención que estoy recibiendo: ☐
- He sido informado que recibiré copia exacta del actual documento: ☐

Por lo anterior **CONSIENTO** en:

Que el investigador principal del estudio Polimorfismo genético relacionado a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Barranquilla, Colombia., o sus delegados, utilice la muestra donada y mis datos para las condiciones establecidas en el presente consentimiento: ☐

Que la muestra donada y mis datos sean utilizadas por otros centros de investigación nacionales o internacionales para las condiciones establecidas en el presente consentimiento: ☐

Nombre(s) _____ Apellidos (2) _____

Firma _____ Fecha: día _____ mes _____ año _____

Observaciones: El investigador principal del actual proyecto es la **Dra. Luz Elena Vargas** si surgen dudas adicionales, o requiere retirar el presente consentimiento informado se puede contactar al correo luzvargasb68@gmail.com Teléfono: 3106609022. Los datos del comité de ética en investigación que avala el proyecto: Comité de ética en investigación en el área de la salud Universidad del Norte. Kilómetro 5 Vía Puerto Colombia. Bloque F primer piso. Tel 3509509 ext. 3493. Correo del Comité de Ética en Investigación: comite_eticauninorte@uninorte.edu.co Página web del Comité: www.uninorte.edu.co/divisiones/salud/comite_etica

Nota: Consentimiento informado adaptado a partir de: Serrano-Díaz N, Guío-Mahecha E, Páez-Leal MC. Consentimiento informado para Biobancos: Un debate abierto. Rev Univ Ind Santander Salud. 2016; 48(2): 246-256.

11.2.4. Acta de evaluación



**Comité de Ética en investigación de la División
Ciencias de la Salud de la Universidad del Norte**

ACTA DE EVALUACION: N°. 162

Fecha: 28 de Septiembre de 2017

Nombre completo del proyecto: "Polimorfismo genético del receptor de la IL-23 (IL23R) asociados a enfermedad inflamatoria intestinal en la región Caribe Colombiana".

Investigador Principal: Dra Ingrid Baquero PhD

Co-investigadores: Dra Luz Elena Vargas Bolívar

Sitio en que se conduce o desarrolla la investigación: En el Departamento del Atlántico.

Fecha en que fue sometido a consideración del comité: 28 Septiembre de 2017

EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA DE LA SALUD. Creado mediante Resolución rectoral N° 05 de Febrero 13 de 1995 en atención a la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud como parte esencial para el funcionamiento de cualquier institución que realiza programas de investigación en humanos.

Conformado inicialmente por los siguientes miembros. Refrendado en el año 2005 con el objeto de ajustarse a estándares éticos y científicos de la investigación biomédica establecidos en la Declaración de Helsinki, Guías Operacionales para Comités de Ética de la OMS y las Guías para Buena Práctica Clínica del ICH.


Se acoge a las Buenas Prácticas Clínicas del ICH de acuerdo a la normativa vigente, Resolución N° 2378 del Ministerio de Protección Social, Declaración de Helsinki versión 2013 y guías operativas de OMS, Informe Belmont.

El comité de ética en investigación en el Área de la Salud Universidad del Norte certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del protocolo en referencia:

- Proyecto de investigación
- Resumen ejecutivo
- Formato de Consentimiento Informado
- Instrumentos de recolección
- Hojas de vidas

2. El presente proyecto fue evaluado por los siguientes miembros:

 **UNIVERSIDAD DEL NORTE**
Comité de Ética en Investigación
en el Área de la Salud



- **Enf. DANIELA DÍAZ AGUDELO**
Profesión: Enfermera
Cargo en el Comité de Ética: Presidenta y Representante de Profesores.
 - **Dra. NELLY LECOMPTÉ BELTRAN**
Profesión: MD. Pediatra
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)
 - **Ing. PEDRO VILLALBA AMARIS**
Profesión: Ingeniero Mecánico. Phd Ingeniero Biomédico
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente).
 - **Dr. MICHAEL MACIAS**
Profesión: Químico Farmacéutico
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante experto en Farmacia Química (Suplente).
 - **Dr. DIMAS BADEL MERLANDO**
Profesión: MD. Especialista en Bioética
Cargo en el Comité de Ética: Especialista en Bioética.
 - **Dra. SILVIA GLORIA DE VIVO**
Profesión: Abogada
Cargo en el Comité de Ética: Representante No Científico.
 - **Dr. RAFAEL TUESCA MOLINA**
Profesión: MD. Phd. en Salud Pública
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico.
 - **Dra. LOURDES MARTÍNEZ**
Profesión: Administradora de empresas
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad
 - **Ing. JAIME GARCÍA OROZCO**
Profesión: Ingeniero Mecánico.
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad (Suplente)
 - **Dr. JEAN DAVID POLO VARGAS**
Profesión: Psicólogo. Phd en comportamiento social y organizacional.
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante de Profesores (Suplente)
- 3. El Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte establece que el número de miembros para que haya quórum es cinco (5), y se encuentra constituido por los siguientes miembros:**
- **Dr. HERNANDO BAQUERO LATORRE**
Profesión: MD. Pediatra y Neonatólogo
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico
 - **Dra. OLGA HOYOS DE LOS RÍOS**
Profesión: PhD en Psicología
Cargo en el Comité de Ética: Representante de Profesores



- **Dra. SILVIA GLORIA DE VIVO**
Profesión: Abogada
Cargo en el Comité de Ética: Representante No Científico
- **Dr. RAFAEL TUESCA MOLINA**
Profesión: MD, Phd, en Salud Pública
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico
- **Dr. DIMAS BADEL MERLANO**
Profesión: MD, Especialista en Bioética
Cargo en el Comité de Ética: Especialista en Bioética
- **Enf. DANIELA DÍAZ AGUDELO**
Profesión: Enfermera
Cargo en el Comité de Ética: Presidenta y Representante de Profesores
- **Dra. LOURDES MARTÍNEZ**
Profesión: Administradora de empresas
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad
- **Q.F. RICARDO AVILA**
Profesión: Químico Farmacéutico
Cargo en el Comité de Ética: Representante experto en Farmacia Química
- **Dra. NELLY LECOMPTE BELTRAN**
Profesión: MD, Pediatra
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)
- **Ing. JAIME GARCIA OROZCO**
Profesión: Ingeniero Mecánico
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad (Suplente)
- **Dr. ROBERTO SOJO GONZÁLEZ**
Profesión: Administrador de empresas
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad (Suplente)
- **Dr. JORGE LUIS ACOSTA REYES**
Profesión: MD, Mg. Ciencias Clínicas
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante Científico (Suplente)
- **Dr. JEAN DAVID POLO VARGAS**
Profesión: Psicólogo, Phd en comportamiento social y organizacional.
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante de Profesores (Suplente)
- **Enf. DIANA DÍAZ MASS**
Profesión: Enfermera
Cargo en el Comité de Ética: Representante de Profesores (Suplente)
- **Q.F. MICHAEL MACIAS**
Profesión: Químico Farmacéutico
Cargo en el Comité de Ética: Representante experto en Farmacia Química (Suplente).
- **Dra. VIRIDIANA MOLINARES HASSAN**
Profesión: Abogada
Cargo en el Comité de Ética: Representante No Científica (Suplente)



- Ing. PEDRO VILLALBA AMARIS
Profesión: Ingeniero Mecánico. Phd Ingeniero Biomédico
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)

El Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte, se encuentra ubicado en la Universidad del Norte, KM 5 vía a Puerto Colombia. Primer piso Bloque F.

Contactos:

Correo electrónico: comite_eticauninorte@uninorte.edu.co

Página Web: www.uninorte.edu.co/divisiones/salud/comite_etica

Teléfono: 3509280 – 3509509 Ext. 3493

4. El comité considero que el presente estudio:

- a. Es válido desde el punto de vista ético. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.

5. El Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte informara inmediatamente a las directivas institucionales:

- a. Eventos que son de notificación obligatoria por parte del investigador al comité de ética.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité.

6. El Comité informara inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:

- a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas cuando aplique.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité.

7. Cuando el Protocolo es aprobado por el Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de su aprobación; según Guías Operativas CE_versión 22 Agosto 10 de 2017 literal seguimiento a estudios aprobados el comité de ética en investigación.

8. El Investigador principal deberá:

 **UNIVERSIDAD DEL NORTE**
Comité de Ética en Investigación
en el Área de la Salud



- a. Informar cualquier cambio que se proponga a introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL NORTE. Si estos son necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación deben ser notificados al comité de ética tan pronto sea posible cuando aplique.
- b. Notificar cualquier situación imprevista que implica algún riesgo para los sujetos comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio cuando aplique.
- c. Informar la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando causas y razones.
- d. Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del primer informe entregado.
- e. Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, firmado por el investigador responsable.

9. Concepto del Comité de Ética:


- a. En reunión del Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte, efectuada el 28 de Septiembre de 2017, y legalizada mediante acta No. 162, el consenso de sus miembros aprueba el proyecto de investigación: "Polimorfismo genético del receptor de la IL-23 (IL23R) asociados a enfermedad inflamatoria intestinal en la región Caribe Colombiana".

Atentamente,


Enf. DANIELA DÍAZ AGUDELO

Profesión: Enfermera

Cargo: Presidente Comité De Ética en Investigación del Área de la Salud de la Universidad del Norte.

 UNIVERSIDAD DEL NORTE
Comité de Ética en Investigación
en el Área de la Salud

ENTREGADO 06 OCT. 2017

11.2.5. Carta de aval



Comité de Ética en investigación de la División
Ciencias de la Salud de la Universidad del Norte

ACTA DE EVALUACION: N°. 198

Fecha: 31 de octubre de 2019

Nombre Completo del Proyecto: "Polimorfismos genético del receptor de la il-23 (il23r) asociados a enfermedad inflamatoria intestinal en la región Caribe Colombiana"

Investigador principal: Dra. Ingrid Baquero PhD

Co-Investigador: Dra. Luz Elena Vargas Bolívar

Sitio en que se conduce o desarrolla la investigación: En el departamento del Atlántico

Fecha en que fue sometido a consideración del comité: 31 de octubre de 2019

EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA DE LA SALUD. Creado mediante Resolución rectoral N° 05 de febrero 13 de 1995 en atención a la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud como parte esencial para el funcionamiento de cualquier institución que realiza programas de investigación en humanos.

Conformado inicialmente por los siguientes miembros. Refrendado en el año 2005 con el objeto de ajustarse a estándares éticos y científicos de la investigación biomédica establecidos en la Declaración de Helsinki, Guías Operacionales para Comités de Ética de la OMS y las Guías para Buena Práctica Clínica del ICH.

Se acoge a las Buenas Prácticas Clínicas del ICH de acuerdo a la normativa vigente, Resolución N° 2378 del Ministerio de Protección Social, Declaración de Helsinki versión 2013 y guías operativas de OMS, Informe Belmont.

El comité de ética en investigación en el Área de la Salud Universidad del Norte certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del protocolo en referencia:

- Proyecto de investigación
- Resumen ejecutivo
- Formato de consentimiento informado.
- Hojas de vida

 **UNIVERSIDAD DEL NORTE**
Comité de Ética en Investigación
en el Área de la Salud



2. El presente proyecto fue evaluado por los siguientes miembros:

- Enf. DANIELA DÍAZ AGUDELO.
Profesión: Enfermera. Mg en Enfermería
Cargo en el Comité de Ética: Presidenta y Representante de Profesores
- Dra. SILVIA GLORIA DE VIVO
Profesión: Abogada
Cargo en el Comité de Ética: Representante No Científico
- Dr. DIMAS BADEL MERLANO
Profesión: MD. Especialista en Bioética
Cargo en el Comité de Ética: Especialista en Bioética
- Dr. ROBERTO SOJO GONZÁLEZ
Profesión: Administrador de empresas
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad (Suplente)
- Q.F. DONALDO DE LA HOZ
Profesión: Químico Farmacéutico
Cargo en el Comité de Ética: Representante experto en Farmacia Química
- Dra. OLGA HOYOS DE LOS RÍOS
Profesión: PhD en Psicología
Cargo en el Comité de Ética: Representante de Profesores
- Dra. NELLY LECOMPTE BELTRAN
Profesión: MD. Pediatra
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)


3. El Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte establece que el número de miembros para que haya quórum es cinco (5), y se encuentra constituido por los siguientes miembros:

- Dr. HERNANDO BAQUERO LATORRE
Profesión: MD. Pediatra y Neonatólogo
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico
- Dra. OLGA HOYOS DE LOS RÍOS
Profesión: PhD en Psicología
Cargo en el Comité de Ética: Representante de Profesores
- Dra. SILVIA GLORIA DE VIVO
Profesión: Abogada
Cargo en el Comité de Ética: Representante No Científico
- Dr. RAFAEL TUESCA MOLINA
Profesión: MD. Phd. en Salud Pública
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico





- **Dr. DIMAS BADEL MERLANO**
Profesión: MD. Especialista en Bioética
Cargo en el Comité de Ética: Especialista en Bioética
- **Enf. DANIELA DÍAZ AGUDELO. Mg en Enfermería**
Profesión: Enfermera
Cargo en el Comité de Ética: Presidenta y Representante de Profesores
- **Dra. LOURDES MARTÍNEZ**
Profesión: Administradora de empresas
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad
- **Q.F. DONALDO DE LA HOZ**
Profesión: Químico Farmacéutico
Cargo en el Comité de Ética: Representante experto en Farmacia Química
- **Dra. NELLY LECOMPTE BELTRAN**
Profesión: MD. Pediatra
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)
- **Ing. JAIME GARCIA OROZCO**
Profesión: Ingeniero Mecánico
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad (Suplente)
- **Dr. ROBERTO SOJO GONZÁLEZ**
Profesión: Administrador de empresas
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad (Suplente)
- **Dr. JORGE LUIS ACOSTA REYES**
Profesión: MD. Mg. Ciencias Clínicas
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante Científico (Suplente)
- **Dr. JEAN DAVID POLO VARGAS**
Profesión: Psicólogo. Phd en comportamiento social y organizacional.
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante de Profesores (Suplente)
- **Enf. DIANA DÍAZ MASS**
Profesión: Enfermera
Cargo en el Comité de Ética: Representante de Profesores (Suplente)
- **Q.F. SAMIR BOLIVAR**
Profesión: Químico Farmacéutico
Cargo en el Comité de Ética: Representante experto en Farmacia Química (Suplente).
- **Dra. VIRIDIANA MOLINARES HASSAN**
Profesión: Abogada
Cargo en el Comité de Ética: Representante No Científica (Suplente)
- **Dr. PEDRO VILLALBA AMARIS**
Profesión: Ingeniero Mecánico. Phd Ingeniero Biomédico
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)

 **UNIVERSIDAD DEL NORTE**
Comité de Ética en Investigación
en el Área de la Salud



El Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte, se encuentra ubicado en la Universidad del Norte, KM 5 vía a Puerto Colombia. Primer piso Bloque F.

Contactos:

Correo electrónico: comite_eticauninorte@uninorte.edu.co

Página Web: www.uninorte.edu.co/divisiones/salud/comite_etica

Teléfono: 3509280 – 3509509 Ext. 3493

4. El comité considero que el presente estudio:

- a. Es válido desde el punto de vista ético. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.

5. El Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte informara inmediatamente a las directivas institucionales:

- a. Eventos que son de notificación obligatoria por parte del investigador al comité de ética.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité.

6. El Comité informara inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:

- a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas cuando aplique.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité.

7. Cuando el Protocolo es aprobado por el Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de su aprobación; según Guías Operativas CE_ versión 22 agosto 10 de 2017 literal seguimiento a estudios aprobados el comité de ética en investigación.

8. El Investigador principal deberá:

- a. Informar cualquier cambio que se proponga a introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN EL AREA DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL NORTE. Si estos

 **UNIVERSIDAD DEL NORTE**
Comité de Ética en Investigación
en el Área de la Salud



son necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación deben ser notificados al comité de ética tan pronto sea posible cuando aplique.

- b. Notificar cualquier situación imprevista que implica algún riesgo para los sujetos comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio cuando aplique.
- c. Informar la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando causas y razones.
- d. Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del primer informe entregado.
- e. Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, firmado por el investigador responsable.

9. Concepto del Comité de Ética:

- a. En reunión del Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte, efectuada el 31 de octubre de 2019, y legalizada mediante acta No. 198, el consenso de sus miembros aprueba el proyecto de investigación titulado: "Polimorfismos genéticos del receptor de la IL-23 (IL23r) asociados a enfermedad inflamatoria intestinal en la región Caribe Colombiana"

Atentamente,

Enf. DANIELA DÍAZ AGUDELO

Profesión: Enfermera. Mg en Enfermería

Cargo: Presidente Comité De Ética en Investigación del Área de la Salud de la Universidad del Norte.



ENTREGADO 08 NOV. 2019